

COMPOSITE SCAFFOLD WITH POST ANCHOR FOR THE REPAIR AND REGENERATION OF TISSUE

Publication number: JP2003102755 (A)

Publication date: 2003-04-08

Inventor(s): BROWN KELLY R; ZIMMERMAN MARK C; LI YUFU +

Applicant(s): ETHICON INC +

Classification:

- **international:** **A61F2/28; A61F2/30; A61F2/44; A61L27/00; A61L27/42; A61L27/46; A61L27/56; B29C44/12; A61B17/00; A61B17/064; A61F2/00; A61F2/02; A61F2/08; A61F2/38; A61F2/46; A61F2/28; A61F2/30; A61F2/44; A61L27/00; B29C44/02; A61B17/00; A61B17/064; A61F2/00; A61F2/02; A61F2/08; A61F2/38; A61F2/46; (IPC1-7): A61F2/28; A61F2/30; A61F2/44; A61L27/00**

- **European:** A61F2/30B10; A61F2/30C; A61L27/42E; A61L27/46; A61L27/56; B29C44/12D

Application number: JP20020188498 20020627

Priority number(s): US20010893813 20010628

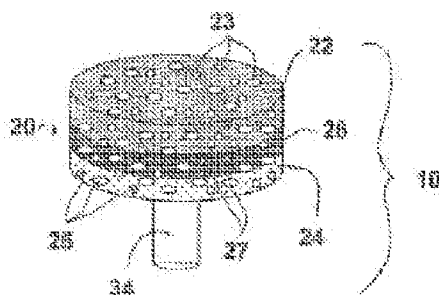
Also published as:

JP4278927 (B2)
EP1277450 (A2)
EP1277450 (A3)
EP1277450 (B1)
US2003004578 (A1)

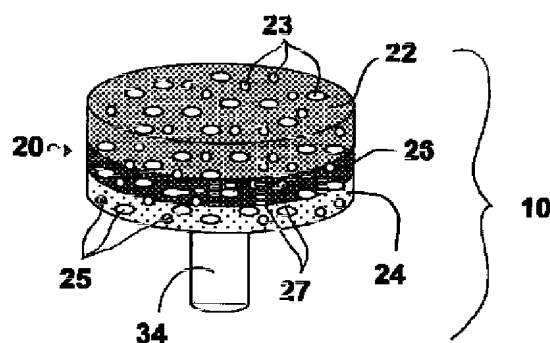
more >>

Abstract of JP 2003102755 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To make it easy to fix a scaffold at an injured part. **SOLUTION:** A prosthetic implant having a tissue scaffold and a fixation device with a scaffold support and an anchoring post. The anchoring post extends from a surface of the scaffold support at a selected angle with the scaffold support embedded within the scaffold. The scaffold has a porous ceramic phase and a porous polymer phase. The polymer is foamed while in solution that is infused in the pores of the ceramic to create an interphase junction of interlocked porous materials and embedding the scaffold support portion of the fixation device. The scaffold may be infused or coated with a variety of bioactive materials to induce ingrowth or to release a medicament. The multilayered porous scaffold can mimic the morphology of an injured tissue junction with a gradient morphology and cell composition.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



【特許請求の範囲】

【請求項1】 組織スキャフォールドと、

固定具とを備え、前記固定具はスキャフォールド土台部とアンカーポストを有しており、前記アンカーポストはスキャフォールド土台部の一つの面から選択された角度をもって延びており、前記アンカーポストは組織に形成された穴部に挿入可能であって、前記スキャフォールド土台部が前記スキャフォールドに埋設されているプロテゼインプラント。

【請求項2】 組織スキャフォールドと、埋設された固定具とを備え、前記固定具はスキャフォールド土台部とアンカーポストを有するプロテゼインプラントを製造する方法であって、

- a) 貫通する孔部を有する多孔質セラミック体を準備する工程と、
- b) ポリマー溶液を準備する工程と、
- c) 前記スキャフォールド土台部が前記セラミック体に接するように、前記固定具の前記アンカーポストを前記セラミック体の前記孔部に挿入して、第1のサブアセンブリを形成する工程と、
- d) 前記第1のサブアセンブリの前記スキャフォールド土台部および前記セラミック体を前記ポリマー溶液に接触するように配置する工程と、
- e) 前記セラミック体の孔に少なくとも部分的に前記ポリマー溶液がしみ込むことを可能にする工程と、
- f) 前記ポリマー溶液を発泡させてポリマー発泡体を形成する工程とを備え、

前記ポリマー溶液が前記セラミック体にしみ込むことが可能にされた部分で前記セラミック体に前記ポリマー発泡体が相互に結合し、結果として結合された複合体の内部に前記スキャフォールド土台部を埋設する製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、広くいえば組織の修復に係り、さらに具体的には複合スキャフォールド(scaffold)インプラント、およびインプラントの下部の組織に形成された孔に受け入れられるポスト状のアンカーを有するスキャフォールド固定具に関する。

【0002】

【従来の技術】例えばヒドロキシアパタイト、可溶ガラスおよびセラミック発泡体のようなセラミック材料は、その組成的および形態的な生体適合性のために組織の内部成長のためのスキャフォールドとして使用されてきている。例えば、これらの材料の多孔性が細胞の侵入を促進する。多孔質セラミック製のスキャフォールド(プロテゼ)の製造には様々な方法が使われている。例えば、動物の骨または珊瑚の熱水処理、セラミック体に混在したポリマー球を焼失させること、発泡体への蒸着、ポリマー発泡体へのセラミック片の浸透およびセラミック片の発泡が挙げられる。

【0003】多孔質セラミック材料に見受けられる制約の一つは、その特有の脆さである。この制約を克服しようとする試みとして、PMMAまたはPLAのモノマー溶液をセラミック発泡体に浸透させ、セラミック発泡体から余分な溶液を排出させ、硬化および/または乾燥の間に重合させて、セラミック発泡体をいくぶん強化させることが行われてきた。他の方法として、中実または多孔質の複数のポリマー層を積層してセラミック発泡体構造を得ることも提案されている。

【0004】セラミック材料との組合せによる従来提案されている用途とは別に、ポリマー発泡体自体は組織の修復および再生に関する利便性を有する。例えば、アモルファスポリマー発泡体は骨の隙間を充填するのに利用されている。ポリマー発泡体を製造するために様々な方法が試されている。例えば浸出、真空発泡技術、沈殿したポリマーゲルの塊、および室温より高い温度で昇華する遊走性の組成物のポリマー融解生成物を用いる方法である。生体適合性のある吸収性発泡体を凍結乾燥によって形成することが、1999年6月30日に出願されたEthicon, Inc.を譲受人とする係属中の米国特許出願第09/345096号「組織の修復および再生のための多孔質の組織スキャフォールド」に記載されている。この米国出願の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0005】欧州特許第274898号(Hinsch等)は、血管および細胞の内部成長のためのポリヒドロキシ酸から製造された多孔性開口セル発泡体を開示する。この発泡体は繊維、糸、ひも、ニット編みされた布、スクリム、その他のもので補強してもよい。

【0006】米国特許第5,607,474号(Athanasios等)は、二つの異種組織が存在する箇所での骨軟骨の損傷の修復のための二層ポリマー発泡体器具を用いることを提案している。ポリマーの二層は別個に形成された後に結合される。各層は、軟骨と骨の境界領域に類似するように、軟骨組織および骨組織のそれぞれに対応する剛性値および圧縮性値を有するように設計されている。但し、Athanasiosの器具は、一つの層と他の層とでは急激な特性変化を呈する。これに対して、軟骨と骨の接合部では、軟骨細胞が下方の骨構造に対する位置に応じて形態および配向性が徐々に変化してゆくために、緩やかな移行を呈する。さらに、この構造では、位置に応じてマトリックス中のコラーゲン線維の配向性も変化する。

【0007】米国特許第6,103,255号(H. Levene等)は、径に相違のある孔が分布したほぼ連続したポリマー面を有するスキャフォールドを製造する方法を開示する。ここでは小径の孔が大径の孔の内壁面に形成されている。

【0008】G. Niederauer等によってBiomaterials 21 (2000) 2561に報ぜられた研究では、関節の軟骨の修復

のためのスキヤフォールドは、ポリ乳酸／ポリグリコール酸（PLG）の層ならびにPLG繊維で補強されたPLGの層、生体ガラスの層もしくは硫酸カルシウムの層から形成された。どの場合においても、このPLGの層は、沈殿したポリマーゲルの塊を真空高温の下で展伸することで多孔質になるように形成される。補強された層は、ポリマー溶液に補強材を入れた後、かつポリマーゲルの塊の沈殿の前に同様の方式で多孔質になるように形成される。二つの層が形成されると、これらを接着できる少量の溶剤で二つの層は結合される。

【0009】軟骨を処置するための多孔質ポリマーの使用方法が欧州特許出願公開公報第1027897-A1号（Mahood等）に記載されている。この公報は、連続的なディップコーティングまたは二つの層を第三の層に結合する連結手段で各層が結合された多層ポリマースキヤフォールドを開示する。第三の層は、軟骨細胞をポリマー層に拘束し、造骨細胞をセラミック層に拘束するための細胞の拡散への障壁として位置づけられている。

【0010】Biomaterials 20 (1999) 1743において、Kreklaue等は、軟骨細胞をポリマースキヤフォールド内で成長させつつ、同時に吸収性材料が関節の軟骨を模倣するような骨の形成をもたらすための多孔質セラミック材料に取り付けられた繊維状のポリマーフリースを評価した。この研究によれば、繊維素と細胞の溶解液が、セラミック層とポリマー層の固定に利用された。溶解液はカプセル封入されて、機械的強度を持った接合を形成するように、各相が体外で相互に作用するような意図をもって利用された。その著者達は、剪断強度を向上するために各層の面に歯を設けることの可能性に言及した。しかし、二つの異なる層が、その積層作用に鉛直な方向に働く剥離力に抵抗しうるように相互に結合することをもたらすようなメカニズムは何もない。さらに二つの層間の急激な変化が存在する。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】組織スキヤフォールドの組成および形態に関する従来技術の上記の制限に加えて、損傷箇所でのスキヤフォールドの固定もやっかいである。損傷へのスキヤフォールドの圧入（これは植え込まれたスキヤフォールドの滑りや破壊を起こすかもしれない）、または骨膜片へのスキヤフォールドの縫合といった様々な固定方法が模索されている。後者の方法は、スキヤフォールドの形状が骨膜片の形状に適していなかったり、骨膜片がすでに破壊されていたり存在しなかったりする場合もありうるので、常に理想的というわけにはゆかない。

【0012】従って、公知のスキヤフォールドに関する上記の制限を克服することができると好ましい。

【0013】

【課題を解決するための手段】従来技術の上記制限は本発明によって克服される。本発明は、組織スキヤフォー

ルドと固定具を備えたプロテーゼインプラントに関するものであり、固定具がスキヤフォールド土台部とアンカーポストを有する。アンカーポストはスキヤフォールドに埋設されたスキヤフォールド土台部の一つの面から選択された角度をもって延びている。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明は、スキヤフォールド部材と、修復すべき組織損傷に対してスキヤフォールド部材を適切な位置に機械的に保持するための固定部材とを有する植え込み可能な器具に関する。この固定部材のスキヤフォールド土台部の周囲にはスキヤフォールド部材が形成され、スキヤフォールド部材は、多孔質のセラミック層に多孔質の移行境界領域を介して結合された多孔質の生体適合性のあるポリマー層を有する。このスキヤフォールドは、例えば軟骨と骨の接合部のような、過渡的すなわち徐々に変化してゆく形態または生理を呈する複数組織種類の接合部に存在する損傷の修復および再生に特に有用である。本発明は、スキヤフォールドのポリマー相での一つの種類の細胞の増殖を誘起しつつセラミック相での第2の種類の細胞を成長させることによって、組織接合部の修復および再生のために利用される。このような接合再生部位の例としては、（a）椎間板（ポリマー相で増殖する有核細胞または環状（annular）細胞、およびセラミック相で増殖する造骨細胞）、（b）関節または半月板の軟骨組織（それぞれポリマー相で増殖する軟骨細胞または線維軟骨組織、セラミック相で増殖する造骨細胞）がある。また本発明は、半月板、繊維軟骨、腱および靱帯の修復にも使われうる。多孔質のポリマー相の特性は、凍結乾燥による製造工程での適切な条件選択によって、目的とする用途に適うように制御しうる。多孔質のポリマー発泡体は、凍結乾燥されて直接的にセラミック構造に形成されうる。このセラミック構造は、補強構造を持つかあるいは補強構造を持たないポリマー発泡体と、多孔質セラミック内部にポリマー発泡体が拡散および膨張した中間領域と、多孔質セラミックとを備えた多相的素材を形成する。固定部材の一部は、ポリマー層とセラミック層の間に配置されうる。ポリマー層とセラミック層は構造的に一体化されており、生体内の環境での固定部材からのスキヤフォールド部材の脱落、および／またはスキヤフォールド部材の剥離に抵抗できるようになっている。

【0015】スキヤフォールド部材の中間領域は、多孔質のセラミック内部に配置された、多数の微細な孔を持つポリマー発泡体を有する。多孔質の二つの層が浸透し合って混在することで強固な機械的接合を形成すると同時に、異種組織の再生すなわち互いに密に接触し合った異種細胞の同時成長という目的のために材料特性の段階的な変化を設けることができる。相互接続し合った多数の孔および空隙は、栄養分の輸送および／またはスキヤフォールドへの細胞の進入を促し、組織の内部成長を促

進し、自然に出現する組織の接合部に極めて類似する。従って、本発明は、通常の形態および生理を持つように細胞の組織化および細胞接合部の再生を促す。このスキヤフォールドの組成および特性は、本出願と同時期に出願され本出願と同じ譲受人に譲渡された係属中の米国特許出願（番号未定）「組織の修復および再生のための多孔質セラミックと多孔質ポリマーの積層体スキヤフォールド」に記載されている。この米国出願の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0016】本発明に係るスキヤフォールドの特性は、適切なセラミック、ポリマーおよびポリマーを凍結乾燥する条件を選択することによって、特定の用途に適するように調製して、下記の一つ以上の特性を得ることができ。

(1) 多孔質のセラミックに取り付けられた相互に結合したポリマー発泡体、(2) ポリマー発泡体の約20%乃至約98%の広い範囲にわたる多孔率、(3) ポリマーとセラミックの間の領域での孔の寸法の階調的な変化、(4) 細胞の進入、血管の成長および栄養の拡散を向上させるための多孔質のポリマーを通過する空隙、および(5) 細胞の組織化のためもしくは細胞の進入を制限するための孔の微細なパターンニングまたはポリマーの表面上の他のポリマー組成の追加。

【0017】さらに、このスキヤフォールドは、(1) 異なる材料に対する異なる細胞反応の利益を引き出すか利用するための組成の階調的な変化をもった多孔質の複合材料、(2) 所望の機械的特性を与えるために、ニット編みされたか、ブレイド編みされたか、織られたか、もしくは織られていない布もしくはメッシュ、またはトラス構造での補強、(3) 異なる速度で分解する部分を有するポリマー相を形成するための異なるポリマー組成物の混合、(4) 多孔質セラミックとポリマーが交互に積層された多層の複合構造、(5) 薬学的に活性を持つ化合物と一緒に凍結乾燥されたか、これで被覆されたポリマー相、(6) 例えば成長因子のような薬学的に活性を持つ化合物で被覆されたセラミック相、および(7) 生体の埋め込みの前またはその時に培養される細胞を有していてもよい。

【0018】図1から図4に示されるように、インプラント10は、スキヤフォールド部材20と固定部材30を有する（図3参照）。スキヤフォールド部材20は、ポリマー相22とセラミック相24を有し、これらは中間領域26で機械的に相互に結合されている。好ましくは、ポリマー相22、セラミック相24および中間領域26はそれぞれ開放セル構造の孔23、25、27を有する。図3に示すように、固定部材30はスキヤフォールド土台部32とアンカーポスト34を有する。図示しないが、アンカーポスト34は、植え込み箇所（例えば骨組織内の孔）へのアンカーポスト34の取付性を高めるために、リブ、セレーション、または他の表面粗雑す

なわち噛み合い面を特徴としていてもよい。本発明で 사용되는好適な固定部材は、2001年2月26日に出願され本出願と同じ譲受人に譲渡された米国特許出願第09/793,029号「関節軟骨修復で使用するスキヤフォールド固定装置」に開示されている。この米国出願の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0019】インプラント10は、手術室環境での取り扱いの利便性促進のため、構造的一体性を有していなければならない。すなわち、スキヤフォールド部材20および固定部材30は、手術処置の前、間および後に分離するようなことはあってはならない。インプラントの適切な強度および物理的特性は、スキヤフォールド部材20および固定部材30の材料ならびに製造工程の選択によって明らかになる。

【0020】図3および図4に示すように、スキヤフォールド部材20は、固定部材30のスキヤフォールド土台部32を完全に被包する。この被包は、スキヤフォールド部材20を固定部材30に取り付ける手段として機能する。図3は、ポリマー相22に埋設された固定部材30のスキヤフォールド土台部32を示し、スキヤフォールド土台部32の下面31は中間領域26に隣接している。図4に示された好適な実施の形態では、固定部材30のスキヤフォールド土台部32は、スキヤフォールド部材20の三つの部分22、24、26の全てによって完全に被包されている。これは、セラミック相24の皿穴部にスキヤフォールド土台部32を完全にまたは部分的に埋め込むことで達成される。

【0021】セラミック相24にポリマー相22が浸入することによって、二つの相22、24は強固に固定され、多孔質のセラミック相24の脆い構造も補強される。ポリマー相22は、衝撃エネルギーを吸収して脆弱なセラミック相24を破局的な損傷応力から保護するクッションの役割を果たす。さらに、つながっている孔23、25、27は、異なる種類の細胞の成長を助成し、損傷した組織接合部での組織の相違する隣接層の再生を促進する。

【0022】セラミック相24の孔25は、相互につながっており、20 μ m乃至600 μ m、好ましくは100 μ m乃至250 μ mの孔のサイズを有するように選択されうる。ポリマー相22の孔23も相互につながっており、10 μ m乃至250 μ m、好ましくは30 μ m乃至150 μ mの孔のサイズを有する。ここでいう「大孔」および「小孔」という用語はスキヤフォールド部材20に存在する孔の二つの寸法を表すために使われている。脆弱なセラミック相24が割れた場合には、中間領域26の内部のポリマー相22がスキヤフォールドを一体状態に維持する。複合スキヤフォールド部材20は、例えば関節の軟骨、半月板および椎間板の修復および再生におけるような異種組織間の強固な結合を形成するこ

とを促進する。

【0023】スキャフォールド部材20の内部に固定部材30を埋設することは、両者の組み合わせられた場合の厚さを最小化し、組み合わせられたインプラント10を受け入れるために組織に形成される孔の深さ、および孔の形成に伴う損傷部に近接した組織の障害を最小化することにつながる。さらに、スキャフォールド部材20のセラミック相24は、ポリマー相22と協働して、インプラントの周囲の硬組織を支持し、インプラント器具10の領域にある硬組織の崩壊のおそれを最小化し、石化硬組織（骨）の再生を促す。

【0024】固定部材30のスキャフォールド土台部32がセラミック相24の上またはセラミック相24の皿穴部の内部に載るように、固定部材30のアンカーポスト34をセラミック相24の孔部に通すことによって、インプラント器具10は形成される。この後、この組立体はポリマー溶剤系に部分的に案内され、ポリマー溶剤系が多孔質のセラミック相24にしみ込めるようにする。その後、ポリマー相22は発泡させられる。好ましいポリマーは、凍結乾燥、欧州特許公報第464163-B1号に記載されている臨界超過溶剤発泡、ガス射出押し出し成形、ガス射出成形、または抽出可能な材料（すなわち塩、砂糖または当業者に知られた他のあらゆる手段）を用いたキャストイングによって発泡することができる。理解されるべきこととして、スキャフォールド土台部32は、ポリマー相22が通過してセラミック相24に接触することの可能な複数の開口部を有していてもよい。

【0025】ポリマー相22は乾燥凍結によって発泡するのが好ましい。エラストマー系ポリマーを乾燥凍結して発泡させる適切な方法は、後述する実施例に関連して説明するが、1999年6月30日に出願されたEthicon, Inc.を譲受人とする係属中の米国特許出願第09/345095号「生体臨床医学的発泡体を製造する方法」、および1999年6月30日に出願されたEthicon, Inc.を譲受人とする係属中の米国特許出願第09/345096号「組織の修復または再生のための多孔質組織スキャフォールド」にも記載されている。これらの米国出願の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0026】図5は成形装置50を示し、この成形装置50は型52および支持ブラケット54を有する。支持ブラケット54は型52の貯溜部55の上方に整列された貫通孔53を有する。固定部材30を保持するためにホルダー40が使用されてもよい。ホルダー40はヘッド42とピン44を有する。ヘッド42が支持ブラケット54に接した状態で、ピン44は貫通孔53を通過する。ピン44は、固定部材30の穴46に摩擦嵌めによって差し込まれて、貯溜部55上に固定部材30を垂下状態で保持する。

【0027】ポリマー溶剤系28は型52の貯溜部55に、ポリマー溶剤系28がセラミック相24に接触する深さのレベルまで注入される。ポリマー溶剤系28は、低い粘性を有しておりセラミック相24の孔25に毛細管作用によって浸入する。他の浸透方法としては、高圧によるポリマー溶剤系28のセラミック相24への注入および真空補助浸透があるが、これらには限られない。ポリマー溶剤系28の内部での固定部材30の姿勢は、インプラント10における固定部材30の姿勢を決定する。型52の貯溜部55における固定部材30の向きを揃える手段には、支持ブラケット54、ならびにホルダー40の連結ピン44と固定部材30との摩擦嵌めがあるが、同じ目的を達成する他の手段は当業者であれば容易に想到できる。型52は、ポリマー溶剤系28に化学的に反応しないあらゆる材料から製造することができ、好ましくは熱伝導性材料から形成される。

【0028】その後、成形装置50は凍結乾燥機に配置され、凍結乾燥機の棚板に接触した型52の壁を通じた、ある一定熱サイクルの対象となる指向性冷却を受ける。つまり熱伝達の前線は、凍結乾燥機の棚板から上方に移動し型の壁を通じてポリマー溶剤系28に達する。ポリマー溶液の温度がゲル化点および／または凝固点より下がると、溶液はポリマー相と溶剤相に分離し、セル／発泡構造の出現をもたらす。

【0029】凍結工程により生ずる孔の形態は、溶液の熱力学特性、凍結速度、最終冷却温度、溶液の濃度、補強材の存在、隣接層の存在、同種または異種の核生成等によって決まる相関的要素である。これらの相分離現象の詳細な説明は、当業者に知られており、参考文献A. T. Young, "Microcellular foams via phase separation," J. Vac. Sci. Technol., A 4(3), May/Jun 1986、およびS. Matsuda, "Thermodynamics of Formation of Porous Polymeric Membrane from Solutions," Polymer J. 23(5), (1991)435に存在する。このようにして、乾燥凍結工程は、ポリマーとセラミックの層22、24の結合と同時に組織の再生のための適切な孔構造を持った複合体を形成するために使用される。

【0030】スキャフォールドの多孔質のセラミック相24は、モノー、ジー、トリー、 α -ートリー、 β -ートリーおよびテトラリン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、フルオロアパタイト、硫酸カルシウム、フッ化カルシウム、酸化カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸マグネシウムカルシウム、バイオガラスおよびこれらの混合物からなるものでよい。現在市場において多数の適切な多孔質の生体適合性のあるセラミック材料が入手できる。例えば、Surgibone（カナダのUnilab Surgibone, Inc.）、Endobon（フランスのMerck Biomaterial France）、Ceros（スイスのBettlachのMathys, A.G.）、およびInterpore（米国カリフォルニア州のIrvineのInterpore）等である。

【0031】あるいは、セラミック相24は、多孔質のポリマーマトリックスにセラミックの短繊維または粒子を混ぜた形態のものでよい。この代替的なセラミック相24は、例えば浸出可能な含有物によって多孔度を与える射出成形、孔形成ピンを持つ型またはドリル穿孔のようなプラスチック材料を加工する従来の方法によって形成できる。

【0032】ポリマー相22は、天然のバイオポリマー、合成ポリマー、または両者の組合せである。天然のバイオポリマーには、コラーゲン、エラスチン、アルギン酸塩、キチン質、ヒアルロン酸、その他がある。使用可能な適切な生体適合性および生体吸収性を持つ合成ポリマーには、脂肪族ポリエステル、ポリ(アミノ酸)、コポリ(エーテルエステル)、ポリアルキレンオキサレート、ポリアミド、ポリ(イミノカーボネート)、ポリオルトエステル、ポリオキサエステル、ポリアミドエステル、アミン基を含んだポリオキサエステル、ポリ(無水物)、ポリホスファゼン、生体分子化合物およびそれらの混合物がある。

【0033】本発明の目的のための脂肪族ポリエステルには、ラクチド(乳酸、D-、L-およびメソラクチドを含む)、グリコリド(グリコール酸を含む)、ε-カプロラクトン、p-ジオキサノン(1,4-ジオキサノン-2-オン)、トリメチレンカーボネート(1,3-ジオキサノン-2-オン)、トリメチレンカーボネートのアルキル誘導体、δ-バレロラクトン、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、ε-デカラクトン、ヒドロキシブチレート、ヒドロキシバレレート、1,4-ジオキセパン-2-オン(その二量体1,5,8,12-テトラオキサシクロテトラデカン-7,14-ジオンを含む)、1,5-ジオキセパン-2-オン、6,6-ジメチル-1,4-ジオキサノン-2-オン、2,5-ジケトモルフォリン、ピバロラクトン、アルファ、アルファジエチルプロピオラクトン、エチレンカーボネート、エチレンオキサレート、3-メチル-1,4-ジオキサノン-2,5-ジオン、3,3-ジエチル-1,4-ジオキサノン-2,5-ジオン、6,8-ジオキサビシクロクタン-7-オン、およびそれらのポリマー混合物のホモポリマーとコポリマーがあるが、これらには限定されない。

【0034】本発明の目的のためのポリ(イミノカーボネート)には、Domb, Kost & Wiseman, "Handbook of Biodegradable Polymers," Hardwood Academic Press, 1997, pp.251-272において、KemnitzerおよびKohnによって記述されたものがある。本発明の目的のためのコポリ(エーテルエステル)には、Cohn & Younes, "J. Biomater., 22, (1983)993、およびCohn, "Polymer Preprints," 30(1), (1989)498に記述されたものがある。

【0035】本発明の目的のためのポリアルキレンオキ

サレートには、米国特許第4,208,511号、同第4,141,087号、同第4,130,639号、同第4,140,678号、同第4,105,034号および同第4,205,399号に開示されたものがある。これらの米国特許の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0036】本発明の目的のためのポリホスファゼンには、L-ラクチド、D、L-ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、およびε-カプロラクトンから製造されたコー、テレ-およびより高位の混合モノマーベースのポリマーがある。このようなポリマーは、"The Encyclopedia of Polymer Science," Wiley Intersciences, John Wiley & Sons, 13(1988)31においてAllcockに記述されたもの、およびDomb, Kost & Wiseman, "Handbook of Biodegradable Polymers," Hardwood Academic Press, (1997)161において、Vandorpe, Schacht, DejardinおよびLemmouchiによって記述されたものがある。これらの記述の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0037】本発明の目的のためのポリアンヒドライドには、 $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_m-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$ の二塩基酸、およびそれと最大12炭素の脂肪族のアルファからオメガまでの二塩基酸とのコポリマーがある。ここで、mは2から8の範囲にある整数である。

【0038】本発明の目的のためのポリオキサエステル、ポリオキサアミドならびにアミンおよび/またはアミノ基を含むポリオキサエステルとしては、米国特許第5,464,929号、同第5,595,751号、同第5,597,579号、同第5,607,687号、同第5,618,552号、同第5,620,698号、同第5,645,850号、同第5,648,088号、同第5,698,213号、同第5,700,583号および同第5,859,150号に記載されたものがある。これらの米国特許の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。本発明の目的のためのポリオルトエステルには、Domb, Kost & Wiseman, "Handbook of Biodegradable Polymers," Hardwood Academic Press, (1997), 99において、Hellerによって記述されたものがある。

【0039】スキャフォールド部材20のポリマー相22を形成するには脂肪族ポリエステルが好ましい。脂肪族ポリエステルは、線状、枝分かれまたは星形構造のホモポリマーまたはコポリマー(ランダム、ブロック、セグメント化、テーパードブロック、グラフト、トリブロック等)でよい。コポリマー鎖の好適な形態は線状である。脂肪族ホモポリマーおよびコポリマーを形成する適切なモノマーは、乳酸、ラクチド(L-、D-、メソ、およびD、L混合物を含む)、グリコール酸、グリコリ

ド、 ϵ -カプロラクトン、p-ジオキサノン（1，4-ジオキサン-2-オン）、トリメチレンカーボネート（1，3-ジオキサン-2-オン）、 δ -バレロラクトン、 β -ブチロラクトン、 ϵ -デカラクトン、2，5-ジケトモルフォリン、ビバロラクトン、アルファ、アルファジエチルプロピオラクトン、エチレンカーボネート、エチレンオキサレート、3-メチル-1，4-ジオキサン-2，5-ジオン、3，3-ジエチル-1，4-ジオキサン-2，5-ジオン、 γ -ブチロラクトン、1，4-ジオキセパン-2-オン、1，5-ジオキセパン-2-オン、6，6-ジメチルジオキセパン-2-オン、6，8-ジオキサビシクロクタン-7-オン、およびそれらの混合物からなる群から選択されるが、これらには限定されない。

【0040】エラストマー系コポリマーは本発明に特に有用である。適切な生体吸収性および生体適合性を有するエラストマーは、以下のエラストマー系コポリマーからなる群から選択されるが、これらには限定されない。

- ・ ϵ -カプロラクトンおよびグリコリドのエラストマー系コポリマー。 ϵ -カプロラクトン：グリコリドのモル比が約35：65乃至約65：35、さらに好ましくは約45：55乃至約35：65。

- ・ ϵ -カプロラクトンおよびラクチド（L-ラクチド、D-ラクチド、それらの混合物、または乳酸コポリマーを含む）のエラストマー系コポリマー。 ϵ -カプロラクトン：ラクチドのモル比が好ましくは約35：65乃至約65：35、さらに好ましくは約45：55乃至約30：70、または約95：5乃至約85：15。

- ・p-ジオキサノン（1，4-ジオキサン-2-オン）およびラクチド（L-ラクチド、D-ラクチド、および乳酸を含む）のエラストマー系コポリマー。p-ジオキサノン：ラクチドのモル比が好ましくは約40：60乃至約60：40。

- ・ ϵ -カプロラクトンおよびp-ジオキサノンのエラストマー系コポリマー。 ϵ -カプロラクトン：p-ジオキサノンのモル比が約30：70乃至約70：30。

- ・p-ジオキサノンおよびトリメチレンカーボネートのエラストマー系コポリマー。p-ジオキサノン：トリメチレンカーボネートのモル比が好ましくは約30：70乃至約70：30。

- ・トリメチレンカーボネートおよびグリコリドのエラストマー系コポリマー。トリメチレンカーボネート：グリコリドのモル比が好ましくは約30：70乃至約70：30。

- ・トリメチレンカーボネートおよびラクチド（L-ラクチド、D-ラクチド、それらの混合物、または乳酸コポリマーを含む）のエラストマー系コポリマー。トリメチレンカーボネート：ラクチドのモル比が好ましくは約30：70乃至約70：30。

・および上記の混合物。また、適切な生体吸収性のあるエラストマーの例は米国特許第4，045，418号、同第4，057，537号および同第5，468，253号に開示されている。これらの米国特許の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0041】本発明の好適な実施の形態では、発泡体が製造されるエラストマーは、約200%より大きく、好ましくは約500%より大きい伸び率を示す。生体適合性のあるエラストマーの弾性率を決定するこの特性は、約500psi（3447kPa）より大きく、好ましくは約1000psi（6894kPa）の引っ張り応力、約501bs/inch（8.75N/mm）より大きく、好ましくは801bs/inch（14N/mm）の引裂強度に維持する間に達成される。

【0042】どのような用途についてもいえることが、スキャフォールド部材20のポリマー相22を形成するのに適切なポリマーまたはコポリマーはいくつかの要因によって決定される。化学的組成、相の空間的配置、ポリマーの分子量、および透明度は全て、ポリマーの生体外および生体内での挙動にある程度影響する。しかし、組織再生のための発泡体を作成するためのポリマーの選択は、（a）生体吸収（生体分解性）反応、（b）生体内での機械的反応、（c）細胞の付着、増殖、移動、分化といった点における細胞の反応、および（d）生体適合性に依存する（但しそれらに限定されるのではない）。

【0043】ポリマー相が適切な時に生体内で吸収される能力は重要事項である。生体内の条件下での二つのコポリマーの吸収時間の相違は二つの異なるコポリマーを組み合わせる基準となる。例えば、35：65の ϵ -カプロラクトンおよびグリコリドのエラストマー系コポリマー（比較的早く吸収するポリマー）は、40：60の ϵ -カプロラクトンおよび（L）ラクチドのエラストマー系コポリマー（比較的遅く吸収するポリマー）に混合されて発泡体を形成する。かかる発泡体は、使用される技術に応じたいくつかの異なる物理的構造を生ずるよう処理される。これらの二つの構成成分は、二重に連続し無秩序に相互接続された二位相になっていてもよいし、二つの構成層の間の一体化された中間領域を有する階調的な配置または積層的な構成を有していてもよい。これらの発泡体の微視的構造は、処置される組織の所望の解剖学的特徴を再生または修復するために最適化される。

【0044】セラミック発泡体に悪影響を与えないであろう好ましい吸収可能な脂肪族ポリエステルのための適切な溶剤は、蟻酸、蟻酸エチル、酢酸、ヘキサフルオロイソプロパノール（HFIP）、環状エーテル（すなわちTHF、DMF、PDO）、アセトン、C2からC5アルコールのアセテート（例えばエチルアセテートおよびメチルアセテート）、グライム（すなわちモノグ

ライム、エチルグライム、ジグライム、エチルジグライム、トリグライム、ブチルジグライム、およびテトラグライム)メチルエチルケトン、ジプロピレングリコールメチルエーテル、ラクトン(例えば γ -バレロラクトン、 δ -バレロラクトン、 β -ブチロラクトン、 γ -ブチロラクトン)、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキソラン、1,3-ジオキソラン-2-オン(エチレンカーボネート)、ジメチルカーボネート、ジエチルカーボネート、ベンゼン、トルエン、ベンジルアルコール、p-キシレン、ナフタレン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、1,2-ジクロロメタン、モルホリン、ジメチルスルホキシド、ヘキサフルオロアセトン・セスキヒドレート(HFAS)、アニソール、およびこれらの混合物からなる群から選択されるが、これらには限定されない。これらの溶剤のうち、好ましい溶剤は1,4-ジオキサンである。通常の技術を用いて、溶剤にポリマーが均質に溶解した溶液が作成される。

【0045】さらに、ポリマー溶剤系28は、フィルム、スクリム、織られたか、織られていないか、ニット編みされたか、ブレイド編みされた布構造の補強材で強固にしてもよい。ポリマー相22の機械的特性を変更することに加えて、補強材が使用されるのは、(i)例えば異なる生体外特徴を与えることによってスキヤフォールド30の生体外の挙動を修正すること、(ii)薬品のあらかじめ計画された放出のためのキャリアになること、および(iii)マイクロエレクトロメカニカルシステム(MEMS)のためのキャリアになることのためである。

【0046】インプラント10の加工の間にポリマー溶剤系28には、緩衝剤、補強剤、多孔率修正剤および／または埋め込み後の撮像を可能にするX線不透過性の目印として働く固体を添加してもよい。適切な固体には、以下のものがあるが、これらには限定されない。骨の修復のためには、脱塩された骨の粒子、リン酸カルシウムの粒子、および炭酸カルシウムの粒子。孔の形成のためには、浸出可能な固体。補強剤のためまたはそれが吸収されるようにするための孔の形成のためには、溶剤系に不可溶な生体吸収性ポリマーの粒子。

【0047】適切な浸出可能な固体には、無毒の浸出可能な材料、例えば塩(すなわち塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、酒石酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、生体適合性のある単糖類または二糖類(すなわちグルコース、果糖、ブドウ糖、麦芽糖、乳糖および蔗糖)、多糖類(すなわちデンプン、アルギン酸塩)、水溶性蛋白質(すなわちゼラチンおよびアガロース)およびパラフィンがあるが、これらには限定されない。多くの場合、これらの材料は、約1mm未満、好ましくは約50 μ m乃至約500 μ mの平均直径を有するであろう。多くの場合、粒子とポリマー溶剤の混合物

(全体積%は100体積%)において粒子は約1m体積%乃至約50体積%である。浸出可能な材料は、これを含んだ発泡体を粒子が溶解可能な溶剤に、ほぼ全ての粒子の溶解ができるように十分な時間浸すことによって除去できる。但し、この溶剤は発泡体を溶解したり有害なものに変更したりしない。好ましい抽出溶剤は水であり、最も好ましいのは蒸留脱イオン水である。この工程は米国特許第5,514,378号に記載されており、この米国特許の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。発泡体の高速吸収が望ましい場合を除いて、発泡体は、浸出工程の完了の後に、好ましくは、低温および／または真空中で乾燥され、発泡体の加水分解が最小限化される。

【0048】様々な蛋白質(短連鎖ペプチドを含む)、成長剤、化学走化性剤、および治療剤(抗生物質、鎮痛剤、抗炎症剤、拒絶反応抑制剤(例えば免疫抑制剤)および抗ガン剤)またはセラミック粒子を複合スキヤフォールド部材20に処理の間に添加できる。あるいは製造の後にこれらの物質を表面に吸収させたり、スキヤフォールド部材20に充填したりしてもよい。セラミック相24の孔25および／またはポリマー相22の孔23は、生体適合性のある吸収性の合成ポリマーまたはポリマー(例えばコラーゲン、エラスチン)または生体適合性のあるセラミック材料(例えばヒドロキシアパタイト)およびそれらの混合物(組織成長促進剤を含んでもよいし含まなくてもよい)で部分的または完全に充填される。適切な材料には、自己移植片、同種移植片または異種移植片の骨、骨髄、形態形成蛋白質(BMPs)、表皮成長因子(EGF)、線維母細胞成長因子(FGF)、血小板由来成長因子(PDGF)、インスリン由来成長因子(IGF-IおよびIGF-II)、形質転換成長因子(TGF- β)、血管内皮成長因子(VEGF)、血小板強化血漿(PRP)、またはこの分野で知られた他の骨誘導もしくは骨伝導材料があるが、これらには限定されない。ポリマーの充填物も、伝導性または化学走化性材料、または成長因子のための搬送媒介物であってよい。例としては、遺伝子技術によって作ったか動物由来のコラーゲン、エラスチン、またはヒアルロン酸が挙げられる。

【0049】また、生体活性コーティングすなわち表面処理をインプラント10の表面に施してもよい。例えば、生体活性ペプチド連鎖(RGDs)を塗って蛋白質の吸収およびその後の細胞の組織付着を促すようにしてもよい。

【0050】また、治療薬をインプラント10によって搬送してもよい。スキヤフォールド部材20を形成するのに使われるポリマーおよび混合物は治療薬を含んでもよい。例えば、複合スキヤフォールド部材20を形成する前にポリマー相22に治療薬を混合してもよいし、複合スキヤフォールド部材20を形成した後に治療

薬を入れてもよい。極めて多様な治療薬を本発明に係るスキャフォールド部材20に使用することが可能である。インプラント10を介して投与できる治療薬には、多くの場合、抗伝染病剤（例えば、抗生物質、抗ウイルス剤）、化学療法剤（すなわち抗ガン剤）、拒絶反応抑制剤、鎮痛剤と鎮痛剤混合剤、抗炎症剤、ホルモン剤（例えばステロイド）、成長因子、および他の天然のまたは遺伝子工学的に製造された蛋白質（ポリサッカライド、グリコプロテインまたはリポプロテイン）があるが、これらに限定されない。ここでいう成長因子としては、骨形態形成蛋白質（すなわちBMPs 1-7）、骨形態形成類似の蛋白質（すなわちGFD-5、GFD-7、GFD-8）、表皮成長因子（EGF）、線維母細胞成長因子（すなわちFGF 1-9）、血小板由来成長因子（PDGF）、インスリンに類似の成長因子（IGF-IおよびIGF-II）、形質転換成長因子（すなわちTGF- β 1-III）、血管内皮成長因子（VEGF）がある。これらの成長因子は、Vicki Rosen & R. Scott Thies, "The Cellular and Molecular Basis of Bone Formation and Repair," R.G. Landes Companyに記載されている。この文献の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0051】生体活性材料を含んだ複合スキャフォールド部材20は、ポリマー相22を形成するポリマー、溶剤、またはポリマーと溶剤の混合物に一つ以上の治療薬を混合した後、凍結乾燥で発泡することにより製造される。あるいは、スキャフォールド部材20を分解しない薬学的に許容されるキャリアによって治療薬は複合スキャフォールド部材20にコートしてもよい。治療薬は、液体、細かく分離した固体、または他のあらゆる適切な物理的形態であってよい。通常は、そのようなマトリックスは一つ以上の添加剤、例えば希釈剤、キャリア、賦形剤、安定剤等を含むであろうであるが、これらは任意である。セラミック相の種類および薬剤の濃度は、分配する薬剤の放出特性および量をコントロールするために変更しうる。体液に触れると、直ちに薬剤は放出される。発泡体に薬剤が入っている場合には、発泡体が徐々に分解（主に加水分解）するにつれて薬剤は放出される。このことによって、薬剤の効果的な量（より正確にいうと0.0001mg/kg/時乃至10mg/kg/時）を長時間（すなわち1時間乃至5000時間、好ましくは2時間乃至800時間にわたって）供給することができる。

【0052】Vacantiの米国特許第5,770,417号に略述されているように、細胞は（組織の修復手術の前または間に）患者から摘出され、無菌の状態で処理されて特定の種類の細胞にすることができる（すなわち、多能性細胞、幹細胞、髄細胞、原始的に人間に自己由来する脂肪質組織（PHAAT）細胞または前駆体細胞、例えばCaplanの米国特許第5,486,359号に記載

された間葉幹細胞）。これらの細胞、例えばミオサイト、脂肪細胞、線維筋母細胞、外胚葉細胞、筋細胞、骨芽細胞（すなわち骨細胞）、コンドロサイト（すなわち軟骨細胞）、内皮細胞、線維母細胞、脾臓細胞、肝細胞、輸胆管細胞、骨髄細胞、神経細胞、泌尿生殖器細胞（腎細胞を含む）およびこれらの組み合わせが、多孔質複合スキャフォールド部材20に与えられる（接種される）。自己移植細胞、同種移植細胞または異種移植細胞を使用してもよい。これらの細胞は生体外で培養された後、再移植される。組織は患者から摘出され、特定の細胞および/または成長因子（例えば血小板強化血漿（PRP））を選択するために処理されて、スキャフォールド部材20と一緒に患者の体内に再移植される。移植される細胞は、組織の付着、増殖または分化を刺激することができるかもしれない蛋白質を符号化する書き込まれたDNAを含んでいてもよい。

【0053】スキャフォールド部材20を細胞の培地に配置することによって細胞はスキャフォールド部材20に植え付けられ、細胞は小孔23および大孔25に侵入する。その後、スキャフォールド20は患者に移植される。細胞を生体外で接種することによって、その後の移植に続く組織の発育および分化を迅速化できる。細胞の分化および組織に固有の細胞外マトリックスの形成は、機能移植の組織処理に重要であることは明らかである。異種の細胞（小孔細胞と軟骨細胞）は別個の構造で培養することができるのが知られている。また、階調変化する構造は、細胞の同時成長をもたらすことができる。

【0054】この明細書に開示された構造の一つの用途は、関節の軟骨の修復および再生である。関節軟骨は、四種の領域からなる自然に出現する構造の一例である。四種の領域とは、構造の第1の10%乃至20%にある表面的すなわち接面的な領域（関節表面を含む）、中間構造の40%乃至60%にある中間領域、最高到達点（tide mark）に近接した深部領域、および骨と軟骨の間にあって石灰化した軟骨を有する過渡領域である。軟骨下の領域は、最高到達点に近接し、多孔質組織の骨に移行してゆく。上記のように、本発明は多層のスキャフォールド、例えばスキャフォールド20の製造を可能にする。多層構造の各層はその固有の組成、多孔率、強度等の特性を有する。従って、スキャフォールド、例えばスキャフォールド20は、関節の軟骨に存在することによって複数の別個の組織領域のためのテンプレートとして機能する。

【0055】ポリマー相22の表面の多孔率は、様々な方法で制御できる。このような方法としては、成形中に表面に穿孔するための複数の立設されたピンを有する型52を設けることや、成形の後に針、レーザ処理、化学処理等で表面に穿孔することがある。これにより、不透状態から多孔性状態までの範囲にわたる表面の孔状態を得ることができ、流体の浸透性を設定することが可能

である。関節軟骨を修復するためのスキャフォールド、例えばスキャフォールド部材20を形成するにあたっては、スキャフォールド部材20は3つの領域を有している。すなわち、軟骨組織に近接した位置に配置される多孔質のポリマー相22、骨組織に近接した位置に配置されるセラミック相24、および中間領域26である。ポリマー相22は上面(上皮)を有しており、内部成長を促すための細胞の通過を許容する例えば75 μ m乃至150 μ mの多数の孔を有しているとよい。関節軟骨のためにポリマー相22およびセラミック相24は固定部材30とともに、細胞が分化して荷重に耐えうる組織に成長するまで、細胞を浸食するのを防止するために、機械的なローディングの補助を必要とする。ポリマー相22は、約85から95%の多孔率を有し、孔の直径はおおよそ100 μ m(約80 μ m乃至約120 μ m)である。軟骨細胞はこの領域に侵入すると期待される。セラミック相24はより大きな孔(約250 μ m乃至約400 μ m)を有し、構造的に多孔質組織の骨に匹敵する約50%乃至95%の多孔率を有する。中間領域26は、軟骨と骨の間の構造的遷移状態に類似する。

【0056】本発明の多孔質のスキャフォールドを使用できると思われる軟骨の修復のためのシステムがいくつかの特許で提案されている。例えば米国特許第5,769,899号は軟骨の損傷を修復する多孔質のスキャフォールドを開示し、米国特許第5,713,374号は骨アンカーを有する軟骨修復装置の固定方法を開示する。両方の特許の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0057】この明細書に開示されたインプラント10は、半月板の修復および再生のために使用することができ、生体適合性、手術中の耐破壊性、荷重が与えられた状態での細胞の侵入を可能にする耐圧縮性、および高い多孔率を呈する。このインプラント10は簡単に消毒でき、組織の侵入によって改造され、新たな組織が形成されるにつれて分解してゆく。さらに、スキャフォールド部材20は、固定部材30によって損傷部位にしっかりと固定される。

【0058】インプラント10は、二層、三層または多層のスキャフォールド部材20を有することができる。これらの層は、規則的または不規則的な間隔をもって離間させることができ、ポリマー相は多数の補強材で補強でき、固定部材30はスキャフォールド部材20中のいかなる所望の深さレベルにも存在しうる。補強材は、布地、トラス、または微粒子の形態であってよく、発泡体中に様々な高さ、角度、配列または階調的变化で配置してもよい。ポリマー相22およびセラミック相24は、用途に応じて様々な多孔率を有してよく、開口セル構造でも閉鎖セル構造でもよい。

【0059】インプラント10は、例えば骨のような組織に形成された適切な寸法の穴にアンカーポスト34を

挿入することで、修復すべき組織に固定されうる。また、例えばリン酸カルシウムセメント、硫酸カルシウムセメント、PMMA、繊維素接着剤(fibrin glue)、接着剤(すなわちシアノアクリレート、ブチルアクリレート等)のような固定剤をインプラント10の固定のために用いてもよい。

【0060】後述する実施例は、本発明の原理および実施の例示であるが、本発明を実施例に限定するのではない。当業者にとって、本発明の目的および趣旨の中で多数の他の実施の形態を作成するのは容易になることであろう。

【0061】この実施例において、省略形が使われる。例えばPCLはポリマー化した ϵ -カプロラクトン、PGAはポリマー化したグリコリド、PLAはポリマー化した(L)ラクチドである。さらに、コポリマーの前に付された百分率表示は各成分のモル%を示す。

【0062】

【実施例】実施例1. この実施例は、固定部材が一体化された複合スキャフォールドの作成を説明する。

【0063】まず、凍結乾燥で発泡体に形成すべきポリマーの溶液を作成した。この実施例では、35/65のPCL/PGAに対して、95/5重量比の1,4-ジオキサンを計測して得た。次に、ポリマーと溶剤をフラスコに入れ、次にフラスコを水槽に入れて70℃に加熱した。溶液は加熱しながら5時間攪拌した。その後、抽出用円筒濾紙(極めて粗い多孔率、タイプASTM1720-220(EC))で溶液を濾過してフラスコに貯めた。

【0064】また、多孔質のヒドロキシアパタイト(ウイスコンシン州、PrescottのCERABio)のセラミックタレット(7mmの外径、2mmの内径、2mmの厚さ)を形成した。

【0065】生体吸収性のある固定部材30が射出成形法を用いて作成した。使用した固定部材30のデザインは、係属中の米国特許出願第09/793,029号「関節軟骨修復で使用するスキャフォールド固定装置」に開示されている。この米国出願の内容は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。固定部材30を形成するのに使用したポリマーは、オランダのGorinchemのPurac製の85%のPLAと15%のPGA(85/15のPLA/PGA)に、1.79dL/gのクロロホルムの点滴液を混合したものだ。射出成型機(Niigata NN35MI)は、18mmの筒径を有していた。そのホッパーにはポリマーを乾燥状態に保つために窒素のパージガスが充填された。供給領域、遷移領域、圧縮領域の温度は、それぞれ185℃、185℃、191℃であった。ダイとモールドの温度はそれぞれ191℃、24℃であった。最大注入速度は80mm/sであった。シリンダーNo.2の下で、最大注入圧力は85kgf/cm²(833kPa)であった。保持圧力は70k

gf/cm^2 (686 kPa) であった。注入と保持の合計時間は3秒であり、保持工程の最後の冷却時間は20秒であった。

【0066】上記の工程で提示された固定部材30は、セラミックタブレットにあらかじめ形成された2mmの穴に挿入し、図5を参照しながら説明したように、型52の底面から約1.0mm乃至1.5mm上方に吊り下げた。

【0067】次に、あらかじめ準備しておいたポリマー溶液を型52の内部に型が満たされるまで注入した。少なくともセラミックディスクの厚さの半分が浸るようには、固定部材30のスキヤフォールド土台部32およびこれに接触したセラミックディスクの面をポリマー溶液に浸した。

【0068】この例では実験室スケールの凍結乾燥機(ニューヨーク州GardinerのVirtis Company製のModel Freeze Mobile G)を使用した。型アセンブリ(成形装置50)を凍結乾燥機の棚板に配置し、凍結乾燥工程を実行した。この実施例で用いた凍結乾燥工程は、①20℃で15分間、②-5℃で180分間、③真空度100mT(13.3Pa)の下、-5℃で180分間、④真空度100mTの下、5℃で120分間、⑤真空度100mTの下、20℃で120分間である。型内部の溶液が凍結乾燥されるにつれて、ポリマー相の寸法は縮小し、多孔質のセラミックにポリマー発泡体が浸透した200 μm 未満の中間領域26が残された。固定部材30のスキヤフォールド土台部32は、セラミック相24にしっかり固定されたポリマー相22に埋設された。

【0069】この発明の具体的な実施態様は次の通りである。

(1) 前記スキヤフォールドは、ほぼ層状に配置された複数の異なる構成要素の複合体であって、各構成要素が中間領域で結合されている請求項1に記載のインプラント。

(2) 前記複数の構成要素のうち第1の構成要素が第1の複数の孔を有するセラミックであって、前記複数の構成要素のうち第2の構成要素が第2の複数の孔を有するポリマーであって、前記ポリマーは前記セラミックに中間領域で固着されており、前記ポリマーが前記中間領域の前記第1の複数の孔に少なくとも部分的に浸入させられている実施態様(1)に記載のインプラント。

(3) 前記第2の複数の孔の一部が、前記中間領域における前記第1の複数の孔に少なくとも部分的につながっている実施態様(2)に記載のインプラント。

(4) 前記セラミックが孔部を有しており、前記アンカーポストが前記孔部を通じて延びており、前記スキヤフォールド土台部が前記孔部の近辺で前記セラミックに接しており、前記スキヤフォールド土台部は前記孔部よりも大きく、前記スキヤフォールド土台部が前記孔部を通過することを防止しており、前記中間領域が前記スキヤ

フォールド土台部の周辺の近辺に延びている実施態様(3)に記載のインプラント。

(5) 前記セラミックが前記孔部の周囲に配置された皿穴部を有しており、前記スキヤフォールド土台部が前記皿穴部に少なくとも部分的に受け入れられている実施態様(4)に記載のインプラント。

【0070】(6) 前記スキヤフォールド土台部が少なくとも一つの貫通する開口部を有しており、前記ポリマーが前記少なくとも一つの開口部を通じて延在することが可能である実施態様(5)に記載のインプラント。

(7) 前記ポリマーに埋設された機械的補強材をさらに有しており、前記機械的補強材がフィルム、スクリム、織られたか、織られていないか、ニット編みされたか、ブレイド編みされた布構造、またはトラスからなる群から選択される実施態様(2)に記載のインプラント。

(8) 前記ポリマーに埋設された充填剤をさらに有しており、前記充填剤が成長因子および治療剤からなる群から選択される実施態様(2)に記載のインプラント。

(9) 前記スキヤフォールドの表面に存在する生存中の細胞をさらに有する実施態様(2)に記載のインプラント。

(10) 前記ポリマーおよび前記セラミックの少なくとも一方が生体分解性である実施態様(2)に記載のインプラント。

【0071】(11) 前記セラミックが、ヒドロキシアパタイト、リン酸トリカルシウム、リン酸テトラカルシウム、フルオロアパタイト、リン酸マグネシウムカルシウム、硫酸カルシウム、フッ化カルシウム、酸化カルシウム、および炭酸カルシウムからなる群から選択される実施態様(2)に記載のインプラント。

(12) 前記ポリマーがコラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸、キチン質、およびアルギン酸塩からなる群から選択される実施態様(2)に記載のインプラント。

(13) 前記ポリマーが脂肪族ポリエステルホモポリマーおよび脂肪族ポリエステルのコポリマーからなる群から選択される実施態様(2)に記載のインプラント。

(14) 前記ポリマーが乳酸、D-ラクチド、L-ラクチド、メソラクチドの混合物、D, L-ラクチド、グリコール酸、グリコリド、 ϵ -カプロラクトン、p-ジオキサノン(1, 4-ジオキサノン-2-オン)、およびトリメチレンカーボネート(1, 3-ジオキサノン-2-オン)からなる群から選択される実施態様(13)に記載のインプラント。

(15) 前記ポリマーが脂肪族ポリエステルのエラストマー系コポリマーである実施態様(2)に記載のインプラント。

【0072】(16) 前記コポリマーが、約35:65乃至約65:35のモル比の ϵ -カプロラクトンとグリコリドから形成されている実施態様(15)に記載のインプラント。

(1 7) 前記コポリマーが、約 4 5 : 5 5 乃至約 3 5 : 6 5 のモル比の ϵ -カプロラクトンとグリコリドから形成されている実施態様 (1 5) に記載のインプラント。

(1 8) 前記コポリマーが ϵ -カプロラクトンとラクチドから形成され、ラクチドが L-ラクチド、D-ラクチドおよび乳酸のコポリマーからなる群から選択され、 ϵ -カプロラクトンのラクチドに対するモル比が約 3 5 : 6 5 乃至約 6 5 : 3 5 である実施態様 (1 5) に記載のインプラント。

(1 9) 前記コポリマーが ϵ -カプロラクトンとラクチドから形成され、ラクチドが L-ラクチド、D-ラクチドおよび乳酸のコポリマーからなる群から選択され、 ϵ -カプロラクトンのラクチドに対するモル比が約 4 5 : 5 5 乃至約 3 0 : 7 0 である実施態様 (1 5) に記載のインプラント。

(2 0) 前記コポリマーが ϵ -カプロラクトンとラクチドから形成され、ラクチドが L-ラクチド、D-ラクチドおよび乳酸のコポリマーからなる群から選択され、 ϵ -カプロラクトンのラクチドに対するモル比が約 9 5 : 5 から約 8 5 : 1 5 である実施態様 (1 5) に記載のインプラント。

【 0 0 7 3 】 (2 1) 前記発泡する工程が凍結乾燥による請求項 2 に記載の方法。

(2 2) 中空貯溜部と前記中空貯溜部の上方に跨ったインプラント支持部とを有する型に前記ポリマー溶液を注入するようにしてあり、前記インプラント支持部から前記インプラントを垂下して、選択された深さレベルまで前記第 1 のサブアセンブリを前記ポリマー溶液の内部に浸す工程をさらに備える実施態様 (2 1) に記載の方法。

【 0 0 7 4 】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、

損傷箇所でのスキャフォールドの固定を容易にすることができる。

【図面の簡単な説明】

本発明の例示的な実施の形態に係るインプラントの上から斜視した図である。

図 1 のインプラントの下から斜視した図である。

図 1 および図 2 のインプラントの断面図である。

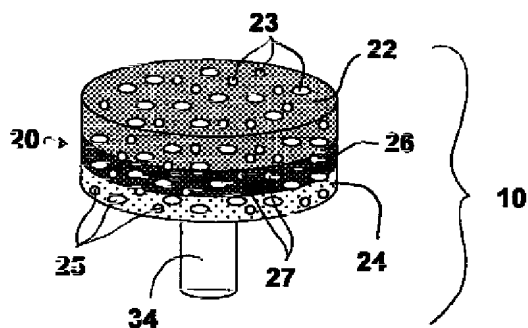
本発明の他の実施の形態を図 3 と同様に視た断面図である。

インプラントを成形する型の内部での図 4 のインプラントの概略的な断面図である。

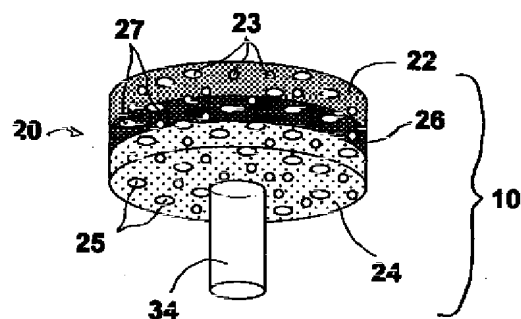
【符号の説明】

- 1 0 インプラント
- 2 0 スキャフォールド部材
- 2 2 ポリマー相
- 2 4 セラミック相
- 2 6 中間領域
- 2 3, 2 5, 2 7 孔
- 2 8 ポリマー溶剤系
- 3 0 固定部材
- 3 1 下面
- 3 2 スキャフォールド土台部
- 3 4 アンカーポスト
- 4 0 ホルダー
- 4 2 ヘッド
- 4 4 ピン
- 4 6 穴
- 5 0 成形装置
- 5 2 型
- 5 3 貫通孔
- 5 4 支持ブラケット
- 5 5 貯溜部

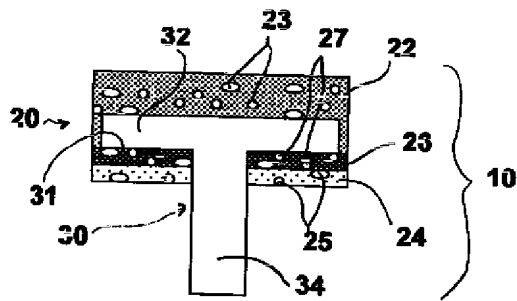
【図 1】



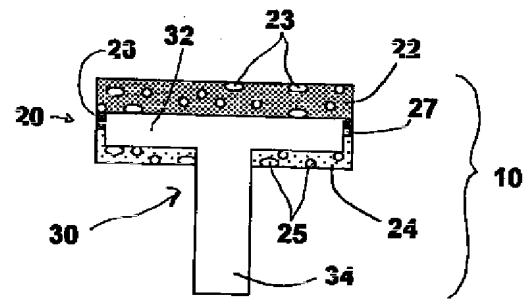
【図 2】



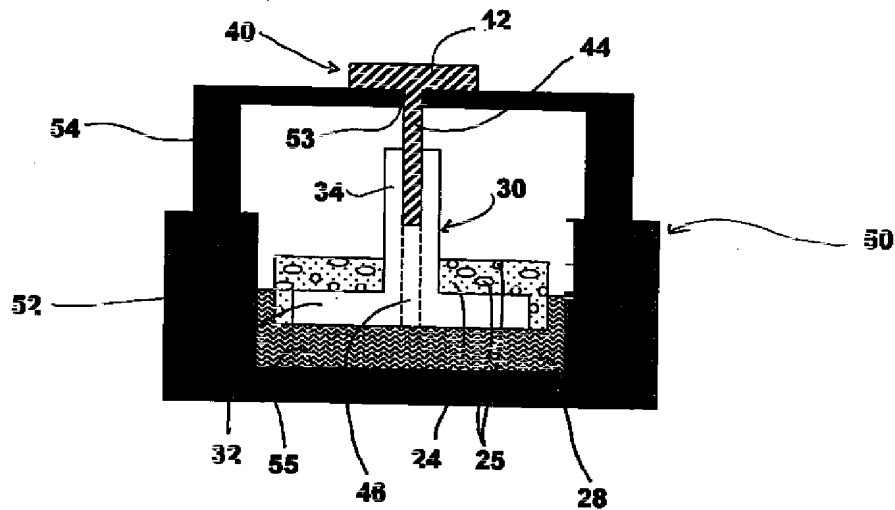
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 ケリー・アール・ブラウン
アメリカ合衆国、08844 ニュージャージー
州、ヒルズボロー、ビルディング・10
アパートメント・146、トライアングル
ロード 298
(72)発明者 マーク・シー・ジーマーマン
アメリカ合衆国、08816 ニュージャージー
州、イースト・ブランズウィック、アゲ
ート・ロード 21

(72)発明者 ユフ・リー
アメリカ合衆国、08807 ニュージャージー
州、ブリッジウォーター、ヒューズ・ロ
ード 11
Fターム(参考) 4C081 AB02 AB05 BA12 BA13 BA16
CA161 CA171 CA191 CA201
CA231 CA241 CB011 CB051
CC01 CD041 CD081 CD091
CD111 CD121 CE02 CF021
CF031 CF22 CF23 DB03
DC03 DC05 EA01
4C097 AA03 AA10 BB01 CC01 DD02
DD04 DD05 DD07 EE08 EE11
EE12 EE16 EE18 EE19 FF01
FF05

【 外国語明細書 】

1. Title of Invention

COMPOSITE SCAFFOLD WITH POST ANCHOR
FOR THE REPAIR AND REGENERATION OF TISSUE

2. Claims

1. A prosthetic implant, comprising:
a tissue scaffold;
a fixation device with a scaffold support and an anchoring post,
said anchoring post extending from a surface of said scaffold support at a
selected angle, said anchoring post insertable into a receptacle formed in tissue,
said scaffold support embedded within said scaffold.
2. A method for making a prosthetic implant having a tissue scaffold
and an embedded fixation device with a scaffold support and an anchoring post,
comprising the steps of:
 - a) providing a porous ceramic body with a hole extending
therethrough;
 - b) providing a polymer solution;
 - c) inserting the anchoring post of the fixation device through the
hole in the ceramic body such that the scaffold support contacts the ceramic
body forming a first subassembly;
 - d) placing the support scaffold and the ceramic body of the
subassembly in contact with the polymer solution;
 - e) permitting the polymer solution to at least partially infuse into
pores in the ceramic body;
 - f) foaming the polymer solution to produce a polymer foam, the
polymer foam interlocking with the ceramic body where the polymer solution was
permitted to infuse into the ceramic body and embedding the scaffold support
within the resulting conjoined composite.

3. Detailed Description of Invention

Field of the Invention

The present invention relates generally to the field of tissue repair and more particularly to composite scaffold implants and scaffold fixation devices with post-type anchors received in a hole formed in underlying tissue.

Background of the Invention

Porous ceramic materials such as hydroxyapatite, soluble glasses and ceramic foams have been used as scaffolds for the ingrowth of tissue due to compositional and morphological biocompatibility. For example, the porosity of such materials promotes cell infiltration. A variety of methods are used to prepare porous ceramic scaffolds (prostheses), such as hydrothermally treating animal bone or coral, burning off polymer beads mixed into a ceramic body, vapor deposition on foam, infiltration of polymer foam with a ceramic slip and foaming a ceramic slip.

One limitation exhibited by porous ceramic materials is their inherent brittleness. Attempts to address this limitation have included back-filling a ceramic foam with monomer solutions of PMMA or PLA, draining excess solution from the ceramic foam then polymerizing through curing and/or drying in order to impart some toughness to the ceramic foam. Others have proposed laminating solid or porous polymeric layers to a ceramic foam structure.

Independent from proposed uses in combination with ceramics, polymeric foams have utility in the repair and regeneration of tissue. For example, amorphous, polymeric foam has been used to fill voids in bone. Various methods have been explored for preparing the polymer foams, using, e.g., leachables; vacuum foaming techniques; precipitated polymer gel masses; and polymer melts with fugitive compounds that sublime at temperatures greater than room temperature. The formation of biocompatible absorbable foams by lyophilization is discussed in a copending patent application entitled "Porous

Tissue Scaffoldings for the Repair and Regeneration of Tissue", assigned to Ethicon, Inc., docket number 09/345096, filed June 30, 1999, hereby incorporated by reference.

Hinsch et al. (EP0274898) describes a porous open cell foam of polyhydroxy acids for the in growth of blood vessels and cells. The foam can be reinforced with fibers, yarns, braids, knitted fabrics, scrims and the like.

Athanasios et al. (U.S. Patent No. 5,607,474) have proposed using a two-layer polymeric foam device for repairing osteochondral defects at a location where two dissimilar types of tissue are present. The two polymeric layers are prepared separately, and joined together at a subsequent step. Each of the layers is designed to have stiffness and compressibility values that correspond respectively to cartilage and bone tissue, mimicking the cartilage/bone interface. However, the Athanasios device exhibits an abrupt change in properties from one layer to the next, whereas the juncture of cartilage and bone displays a gradual transition, with cartilage cells gradually changing cell morphology and orientation depending on the location relative to the underlying bone structure. Further, collagen fiber orientation within the matrix also changes relative to its location in the structure.

H. Levene et al., U.S. Patent No. 6,103,255 describes a process used for making a scaffold having a substantially continuous polymer phase with a distribution of large and small pore sizes, with the small pores contained in the walls of the large pores.

In a study done by G. Niederauer et al. and reported in *Biomaterials* 21 (2000) 2561, scaffolds for articular cartilage repair were prepared from layers of polylactic/polyglycolic acid (PLG) and polylactic/polyglycolic acid reinforced with fibers of the same material, bioglass or calcium sulfate. The PLG layer was made porous in all cases by expanding a precipitated gel mass of polymer under vacuum at elevated temperatures. The reinforced layers were made porous in a similar fashion after incorporating the reinforcement in the polymer solution and prior to precipitation of the polymeric gel mass. Once the two layers were fabricated, they were adjoined using a small amount of solvent to glue the two layers together.

The use of a porous polymer for the purpose of engineering cartilage is described in the patent by T. Mahood et al. (EP1027897A1) which discloses a multi-layer polymer scaffold in which the layers are attached by successive dip coating or by the attachment of the two layers to a third. The third layer is described as a barrier to cell diffusion, thus confining chondrocytes to the polymer layer and osteoblasts to the ceramic layer.

Kreklaue et al. in *Biomaterials* 20 (1999) 1743 have evaluated a fibrous polymeric fleece attached to a porous ceramic material, for the purpose of culturing chondrocytes in the polymeric scaffold while simultaneously providing a bone formation inducing absorbable material to simulate articular cartilage. In this study, a fibrin-cell-solution was used to affix the ceramic and polymeric layers by way of encapsulation with the intent that the phases would interact *in vitro* in order to create a mechanically stressable junction. The authors discuss the possibility of providing the surfaces of the layers with teeth to increase shear strength. However, there is no mechanism by which the two different layers are interlocked to resist delaminating forces in directions perpendicular to the laminate function and there is an abrupt transition between the two layers.

In addition to the limitations of the prior art relative to the composition and morphology of tissue scaffolds, the fixation of the scaffold at the site of injury remains challenging. Various fixation methods have been explored, including press-fitting the scaffold into the defect (which may result in slippage or destruction of the implanted scaffold) or suturing the scaffold to the periosteal flaps. The latter approach is not always ideal because the geometry of the scaffold may not match that of the periosteal flaps or the flaps may have been destroyed or cannot be located.

It would therefore be advantageous to overcome the above mentioned limitations with a scaffold that provides secure attachment to a defect site.

Summary of the Invention

The limitations of the prior art are solved by the present invention which includes a prosthetic implant having a tissue scaffold and a fixation device with a scaffold support and an anchoring post. The anchoring post extends from a surface of the scaffold support at a selected angle with the scaffold support embedded within the scaffold.

Detailed Description of the Invention

This invention includes an implantable device with a scaffold component and a fixation component for mechanically holding the scaffold component in position relative to a tissue defect to be repaired. The scaffold component is formed around a scaffold support platform of the fixation component and has a porous biocompatible polymer layer attached to a porous ceramic layer via a porous transitional interface. The scaffolds are particularly useful in the repair/regeneration of defects present at a junction of tissue types exhibiting a transitional or gradient morphology/physiology such as at the cartilage/bone junction. The present invention can be utilized to

repair/regenerate a tissue junction by inducing one cell type to proliferate in the polymer phase of the scaffold and a second cell type to grow in the ceramic phase of the scaffold. Examples of such junction regeneration sites are (a) spinal disc (nuclear and annular cells cultured on the polymer phase and osteoblasts cultured in the ceramic phase); (b) articular or meniscal cartilage (chondrocytes or fibrochondrocytes, respectively, cultured on the polymer phase and osteoblasts cultured in the ceramic). The present invention may also be utilized to repair the meniscus, fibrocartilage, tendons, and ligaments. The features of the porous polymer phase can be controlled to suit a desired application by choosing the appropriate conditions during the process of lyophilization, or freeze drying. The porous polymer foam can be directly lyophilized into the ceramic structure creating a multiphasic material composed of a polymer foam with or without reinforcement structures, an interphase zone of polymer foam diffused within and interlocking with the porous ceramic, and the porous ceramic. A portion of the fixation component may be placed between the polymer and ceramic layers, which are structurally integrated to resist detachment of the scaffold component from the fixation component and/or delamination of the composite scaffold under *in vivo* conditions. The implant may be partially or completely absorbable.

The interphase zone exhibits a microporous polymer foam located within the macropores of a porous ceramic. The interpenetration of the two porous layers creates a strong mechanical junction while simultaneously providing a gradual change in material properties for the purpose of regenerating different tissues or co-culturing different types of cells in intimate contact with one another. The interconnecting pores and channels facilitate the transport of nutrients and/or invasion of cells into the scaffold, facilitating the ingrowth of tissue and more closely mimicking naturally occurring tissue junctions. The present invention therefore facilitates cellular organization and the regeneration of tissue junctions with normal morphology and physiology. The composition and features of the scaffold 20 are described in a copending Application filed contemporaneously herewith, entitled, "Porous Ceramic/Porous Polymer Layered Scaffolds for the Repair and Regeneration of Tissue, (Serial No. to be

assigned) and assigned to the present assignee, such application being incorporated by reference herein.

The features of a scaffold in accordance with the present invention can be tailored to suit a particular application by selecting the appropriate ceramic, polymer and conditions for lyophilization of the polymer to obtain one or more of the following properties: (1) interconnecting polymer foams attached to the porous ceramic (2) a variety of porosities ranging from about 20% to about 98% for the polymer foam; (3) a gradient in the pore size between the polymer and ceramic; (4) channels that run through the porous polymer foam for improved cell invasion, vascularization and nutrient diffusion; and (5) micro-patterning of pores or the addition of other polymer structures on the surface of the polymer for cellular organization or to limit cellular invasion.

In addition, the scaffold can include (1) porous composites with a composition gradient to elicit or take advantage of different cell response to different materials; (2) reinforcement with knitted, braided, woven, or non-woven fabrics or meshes, or truss structures in order to impart desired mechanical properties; (3) blends of different polymer compositions to create a polymer phase that has portions that will break down at different rates; (4) multi-layer composite structures with layers of alternating porous ceramics and polymers; (5) a polymer phase co-lyophilized or coated with pharmaceutically active compounds; (6) a ceramic phase coated with pharmaceutically active compounds such as growth factors and/or (7) cells which may be cultured prior to or at the time of implantation.

Referring to Figures 1 through 4, the implant 10 includes a scaffold component 20 and a fixation component 30 (See Figure 3). Scaffold component 20 has polymeric phase 22 and ceramic phase 24, which are mechanically interlocked at interphase region 26. Polymeric phase 22, ceramic phase 24, and interphase region 26 preferably have pores 23, 25, 27, respectively, with an open cell structure. As shown in Figure 3, fixation component 30 includes scaffold support 32 and anchoring post 34. Though not shown in the figures, anchoring post 34 may feature ribs, serrations, or other surface roughness or engagement features that improve the attachment of anchoring post 34 to the implant site, e.g., a hole in bone tissue. A preferred fixation component for use

in the present invention is described in U.S. Patent Application Serial No. 09/793,029, entitled, "Scaffold Fixation Device For Use In Articular Cartilage Repair", filed on 2/26/01, assigned to the present assignee and which is hereby incorporated herein by reference.

The implant 10 must have structural integrity to facilitate ease of handling in an operating room environment, i.e., scaffold component 20 and fixation component 30 must not separate before, during, or after the surgical procedure. Adequate strength and physical properties are developed in the implant through the selection of materials used to form the scaffold 20 and fixation 30 components, and the manufacturing process.

As shown in Figures 3 and 4, the scaffold component 20 fully encapsulates scaffold support 32 of the fixation component 30. This encapsulation serves as the means of attaching the scaffold component 20 to the fixation component 30. Figure 3 shows scaffold support 32 of the fixation component 30 embedded in the polymeric phase 22 with the lower surface 31 abutting the interphase region 26. In a preferred embodiment shown in Figure 4, scaffold support 32 of the fixation component 30 is fully encapsulated in all three components 22, 24, 26 of scaffold component 20. This is achieved by fully or partially countersinking scaffold support 32 in ceramic phase 24.

The infusion of the polymeric phase 22 into the ceramic phase 24 securely fastens the two phases 22, 24 and supports the brittle structure of the porous ceramic phase 24. The polymer 22 acts as a cushion to dissipate impact energy to shield the brittle ceramic 24 from catastrophically damaging stresses. In addition, the communicating pores 23, 25, 27 encourage the growth of different types of cells, promoting the regeneration of different adjoining layers of tissue at an injured tissue junction.

The pores 25 in the ceramic phase 24 are interconnected, and may be selected to have pore sizes ranging from 25 to 600 microns, preferably from 100 to 250 microns. The pores 23 in the polymeric phase 22 are also interconnected and range in size from about 10 to 250 microns, preferably 30 to 150 microns. The terms "micropore" and "macropore" may be used to designate the two size scales of pores 23, 25 found in the scaffold 10. If the brittle ceramic phase 24 is cracked, the polymeric phase 22 in the interphase region 26 holds

the scaffold component 20 together. The composite scaffold component 20 facilitates the creation of a strong bond between different types of tissue such as in the repair and regeneration of articular cartilage, meniscus, and spinal discs.

The embedding of fixation component 30 within the scaffold component 20 minimizes their combined thickness minimizing the depth of the hole in the tissue made to receive the implant 10 and the associated damage to the tissue proximate to the defect. In addition, ceramic phase 24 of scaffold component 20 (in conjunction with the polymeric phase 22) provides support to the hard tissue surrounding the implant, minimizing the likelihood of the collapse of hard tissue in the region of implant device 10, as well as facilitating the regeneration of mineralized hard tissue (bone).

The implant device 10 may be fabricated by feeding anchoring post 34 of fixation component 30 through a hole in ceramic phase 28 such that scaffold support 32 rests on top of, or in a countersunk region of, ceramic phase 24. This assembly is then partially introduced into a polymer-solvent system allowing the polymer-solvent system to infiltrate into the porous ceramic phase. The polymer phase 22 is then foamed. The desired polymers may be foamed by lyophilization, supercritical solvent foaming (i.e., as described in EP 46416331), gas injection extrusion, gas injection molding or coating with an extractable material (i.e., salts, sugar or any other means known to those skilled in the art). It should be appreciated that the scaffold support 32 may have openings therein through which the polymer 22 may contact the ceramic 14.

It is preferred to foam the polymer 22 by lyophilization, or freeze drying. Suitable methods for lyophilizing elastomeric polymers to form foams is described in the following example and in the pending U.S. patent applications entitled, "Process for Manufacturing Biomedical Foams", Serial No. 09/345095, filed June 30, 1999 and "Porous Tissue Scaffoldings for the Repair or Regeneration of Tissue", Serial No. 09/345093, filed June 30, 1999, both assigned to Ethicon, Inc. and hereby incorporated herein by reference.

Figure 5 illustrates a molding apparatus 50 having mold 52 and support bracket 54. Support bracket 54 includes a through hole 53 which is aligned over the well 55 of mold 52. A holder 40, having head 42 and pin 44, may be used to hold fixation component 30. Pin 44 passes through hole 53 with

head 42 abutting support bracket 54. Pin 44 inserts into bore 46, holding fixation component 30 over the well 55 pendulously, by a friction fit.

Polymer-solvent system 28 is infused into the well 55 of mold 52, to a level such that polymer-solvent system 28 contacts ceramic phase 24. Polymer-solvent system 28 is of low viscosity and wicks via capillary action into ceramic phase pores 25. Other methods of infiltrating include, but are not limited to, injecting the polymer-solvent system into the ceramic 24 under pressure and vacuum assisted infiltration. The orientation of fixation component 30 within the polymer-solvent system 28 determines the orientation of the fixation component 30 within implant 10. Although the means of aligning fixation component 30 in the well 55 of mold 52 include support bracket 54 and a friction fit between connector pin 44 of holder 40 and fixation component 30, other means to accomplish the same objective should be readily apparent to one skilled in the art. The mold 52 can be made from any material that does not chemically react with the polymer-solvent system 28 and is preferably formed from a heat conductive material.

The molding apparatus 50 is placed in a lyophilizer (freeze dryer) to undergo directional cooling through the wall of mold 52 that is in contact with the lyophilizer shelf, which is subjected to a thermal cycle. The heat transfer front moves upwards from the lyophilizer shelf through the mold wall into the polymer-solvent system 28. When the temperature of the polymer solution goes below the gelation and/or freezing point, it separates into polymer and solvent phases giving rise to the cell/foam structure.

The pore morphology that results from the freezing step is a function of solution thermodynamics, freezing rate, temperature to which it is cooled, concentration of the solution, the presence of reinforcement elements, the presence of an adjoining layer, the occurrence of homogeneous or heterogeneous nucleation etc. Detailed descriptions of these phase separation phenomena are known in the art and can be found in the references "Microcellular foams via phase separation" by A. T. Young, *J. Vac. Sci. Technol.*, A 4(3), May/Jun 1986; and "Thermodynamics of Formation of Porous Polymeric Membrane from Solutions" by S. Matsuda, *Polymer J.* 23(3), (1991) 435. The lyophilization process can therefore be used to bond the polymer and ceramic

layers 22, 24 while simultaneously creating a composite material with the correct pore structure to regenerate tissue.

The porous ceramic phase 24 of the scaffold may be composed of mono-, di-, tri-, α -tri, β -tri, and tetra-calcium phosphate, hydroxyapatite, fluoroapatites, calcium sulfates, calcium fluorides, calcium oxides, calcium carbonates, magnesium calcium phosphates, bioglasses, and mixtures thereof. There are a number of suitable porous biocompatible ceramic materials currently available on the commercial market such as Surgibone (Unilab Surgibone, Inc., Canada), Endobon (Merck Biomaterial France, France), Cerros (Mathys, A. G., Bettlach, Switzerland), and Interpore (Interpore, Irvine, CA, United States).

Alternatively, the ceramic phase 14 may be in the form of a porous polymer matrix with inclusions of short ceramic fibers or particulates. This alternative ceramic phase 14 may be formed by conventional methods for working plastics, such as injection molding, with the porosity thereof provided by leachable inclusions, molds with pore forming pins, or drilling.

The polymeric phase 22 may be either a natural or synthetic polymer, or combinations of both. Natural biopolymers include collagen, elastin, alginate, chitin, hyaluronic acid, and others. Examples of suitable synthetic biocompatible, bioabsorbable polymers that could be used include aliphatic polyesters, poly(amino acids), copoly(ether-esters), polyalkylene oxalates, polyamides, poly(iminocarbonates), polyorthoesters, polyoxaesters, polyamidoesters, polyoxaesters containing amine groups, poly(anhydrides), polyphosphazenes, biomolecules and blends thereof.

For the purpose of this invention aliphatic polyesters include but are not limited to homopolymers and copolymers of lactide (which includes lactic acid, D-, L- and meso lactide), glycolide (including glycolic acid), ϵ -caprolactone, p-dioxanone (1,4-dioxan-2-one), trimethylene carbonate (1,3-dioxan-2-one), alkyl derivatives of trimethylene carbonate, δ -valerolactone, β -butyrolactone, γ -butyrolactone, ϵ -decalactone, hydroxybutyrate, hydroxyvalerate, 1,4-dioxepan-2-one (including its dimer 1,5,8,12-tetraoxacyclotetradecane-7,14-dione), 1,5-dioxepan-2-one, 6,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-one, 2,5-diketomorpholine, pivalolactone, alpha, alpha-diethylpropiolactone, ethylene carbonate, ethylene

oxalate, 3-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione, 3,3-diethyl-1,4-dioxan-2,5-dione, 6,8-dioxabicyclooctane-7-one and polymer blends thereof.

Poly(iminocarbonates) for the purpose of this invention include those described by Kemnitzer and Kohn, in the Handbook of Biodegradable Polymers, edited by Domb, Kost and Wiseman, Hardwood Academic Press, 1997, pages 251-272. Copoly(ether-esters) for the purpose of this invention include those copolyester-ethers described by Cohn and Younas *J. Biomater. Res.*, 22, (1988) 993, and Cohn, *Polymer Preprints*, 30(1), (1989) 498.

Polyalkylene oxalates for the purpose of this invention include those described in U.S. Patent Nos. 4,298,511; 4,141,087; 4,130,639; 4,140,678; 4,105,034; and 4,205,399 (incorporated by reference herein).

Polyphosphazenes for the purpose of this invention include co-, ter- and higher order mixed monomer based polymers made from L-lactide, D,L-lactide, lactic acid, glycolide, glycolic acid, para-dioxanone, trimethylene carbonate and ϵ -caprolactone those described by Allcock in The Encyclopedia of Polymer Science, Wiley Intersciences, John Wiley & Sons, 13 (1988) 31, and by Vandorpe, Schacht, Dejardin and Lemmouchi in the Handbook of Biodegradable Polymers, edited by Domb, Kost and Wiseman, Hardwood Academic Press, (1997) 161 (which are hereby incorporated by reference herein).

Polyanhydrides for the purpose of this invention include those from diacids of the form $\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$ where m is an integer in the range of from 2 to 8 and copolymers thereof with aliphatic alpha-omega diacids of up to 12 carbons.

Polyoxaesters, polyoxaamides and polyoxaesters containing amines and/or amino groups for the purpose of this invention include those described in one or more of the following U.S. Patent Nos. 5,464,929; 5,595,751; 5,597,579; 5,607,687; 5,618,552; 5,620,698; 5,645,850; 5,648,088; 5,698,213; 5,700,583; and 5,859,150 (which are incorporated herein by reference). Polyorthoesters for the purpose of this invention include those described by Heller in the Handbook of Biodegradable Polymers, edited by Domb, Kost and Wiseman, Hardwood Academic Press, (1997), 99 (hereby incorporated herein by reference).

Aliphatic polyesters are preferred for making the polymer phase 22.

Aliphatic polyesters can be homopolymers, copolymers (random, block, segmented, tapered blocks, graft, triblock, etc.) having a linear, branched or star structure. The preferred morphology of the copolymer chains is linear. Suitable monomers for making aliphatic homopolymers and copolymers may be selected from the group consisting of, but not limited to, lactic acid, lactide (including L-, D-, meso and D,L mixtures), glycolic acid, glycolide, ϵ -caprolactone, p-dioxanone (1,4-dioxan-2-one), trimethylene carbonate (1,3-dioxan-2-one), delta-valerolactone, beta-butyrolactone, epsilon-decalactone, 2,5-diketomorpholine, pivalolactone, alpha, alpha-diethylpropiolactone, ethylene carbonate, ethylene oxalate, 3-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione, 3,3-diethyl-1,4-dioxan-2,5-dione, gamma-butyrolactone, 1,4-dioxepan-2-one, 1,5-dioxepan-2-one, 3,6-dimethyl-dioxepan-2-one, 6,8-dioxabicyclooctane-7-one and combinations thereof.

Elastomeric copolymers also are particularly useful in the present invention. Suitable bioabsorbable, biocompatible elastomers include, but are not limited to, those selected from the group consisting of elastomeric copolymers of ϵ -caprolactone and glycolide (preferably having a mole ratio of ϵ -caprolactone to glycolide of from about 35:65 to about 65:35, more preferably from 45:55 to 35:65); elastomeric copolymers of ϵ -caprolactone and lactide, including L-lactide, D-lactide blends thereof or lactic acid copolymers (preferably having a mole ratio of ϵ -caprolactone to lactide of from about 35:65 to about 65:35 and more preferably from 45:55 to 30:70 or from about 95:5 to about 85:15); elastomeric copolymers of p-dioxanone (1,4-dioxan-2-one) and lactide including L-lactide, D-lactide and lactic acid (preferably having a mole ratio of p-dioxanone to lactide of from about 40:60 to about 60:40); elastomeric copolymers of ϵ -caprolactone and p-dioxanone (preferably having a mole ratio of ϵ -caprolactone to p-dioxanone of from about from 30:70 to about 70:30); elastomeric copolymers of p-dioxanone and trimethylene carbonate (preferably having a mole ratio of p-dioxanone to trimethylene carbonate of from about 30:70 to about 70:30); elastomeric copolymers of trimethylene carbonate and glycolide (preferably having a mole ratio of trimethylene carbonate to glycolide of from about 30:70 to about 70:30); elastomeric copolymer of trimethylene carbonate and lactide including L-lactide, D-lactide, blends thereof or lactic acid copolymers (preferably having a mole

ratio of trimethylene carbonate to lactide of from about 30:70 to about 70:30); and blends thereof. Examples of suitable bioabsorbable elastomers are also described in U.S. Patent Nos. 4,045,418, 4,057,537 and 5,468,253, all hereby incorporated by reference.

In the preferred embodiments of this invention, the elastomer from which the foams are formed will exhibit a percent elongation greater than about 200 percent and preferably greater than about 500 percent. The properties that determine the degree of elasticity of the bioabsorbable elastomer are achieved while maintaining a tensile strength greater than about 500 psi, preferably greater than about 1,000 psi, and a tear strength of greater than about 50 lbs/inch, preferably greater than about 80 lbs/inch.

The polymer or copolymer suitable for forming the polymer phase 22 for any particular application depends on several factors. The chemical composition, spatial distribution of the phases, the molecular weight of the polymer and the degree of crystallinity, all dictate to some extent the *in vitro* and *in vivo* behavior of the polymer. However, the selection of the polymer to make foams for tissue regeneration largely depends on (but is not limited to) the following factors: (a) bioabsorption (or biodegradation) kinetics; (b) *in vivo* mechanical performance; (c) cell response to the material in terms of cell attachment, proliferation, migration and differentiation and (d) biocompatibility.

The ability of the polymer phase to resorb in a timely fashion *in vivo* is critical. The differences in the absorption time under *in vivo* conditions can also be the basis for combining two different copolymers. For example, a copolymer of 35:65 ϵ -caprolactone and glycolide (a relatively fast absorbing polymer) is blended with 40:60 ϵ -caprolactone and (L)lactide copolymer (a relatively slow absorbing polymer) to form a foam. Such a foam could be processed to yield several different physical structures depending upon the technique used. The two phases can be either randomly inter-connected bicontinuous phases, or have a gradient or laminate composition with an integrated interface between the phase layers. The microstructure of these foams can be optimized to regenerate or repair the desired anatomical features of the tissue that is being engineered.

Suitable solvents for the preferred absorbable aliphatic polyesters that will not affect the ceramic foams include but are not limited to solvents selected from a group consisting of formic acid, ethyl formate, acetic acid, hexafluoroisopropanol (HFIP), cyclic ethers (i.e. THF, DMF, and PDO), acetone, acetates of C2 to C5 alcohol (such as ethyl acetate and t-butylacetate), glyme (i.e. monoglyme, ethyl glyme, diglyme, ethyl diglyme, triglyme, butyl diglyme and tetraglyme) methyl ethyl ketone, dipropylene glycol methyl ether, lactones (such as γ -valerolactone, δ -valerolactone, β -butyrolactone, γ -butyrolactone) 1,4-dioxane, 1,3-dioxolane, 1,3-dioxolane-2-one (ethylene carbonate), dimethylcarbonate, diethylcarbonate, benzene, toluene, benzyl alcohol, p-xylene, naphthalene, tetrahydrofuran, N-methyl pyrrolidone, dimethylformamide, chloroform, 1,2-dichloromethane, morpholine, dimethylsulfoxide, hexafluoroacetone sesquihydrate (HFAS), anisole and mixtures thereof. Among these solvents, the preferred solvent is 1,4-dioxane. A homogeneous solution of the polymer in the solvent is prepared using standard techniques.

Additionally, polymer-solvent system 28 can be solidified with various reinforcements such as films, scrims, woven, nonwoven, knitted or braided textile structures incorporated therein. In addition to altering the mechanical properties of the polymer 22, reinforcements can be utilized: (i) to modify the *in vitro* behavior of the polymer 22, e.g., by introducing a different *in vitro* profile; (ii) as a carrier for the controlled release of a drug; and (iii) as a carrier for Micro-Electro Mechanical Systems (MEMS).

Solids may be added to the polymer-solvent system 23 during the processing of the implant 10 to act as buffers, reinforcing materials, porosity modifiers, and/or radio-opaque markers to allow imaging after implantation. Suitable solids include, but are not limited to, particles of demineralized bone, calcium phosphate particles, calcium carbonate particles for bone repair, leachable solids for pore creation and particles of bioabsorbable polymers not soluble in the solvent system as reinforcing agents or for the creation of pores as they are absorbed.

Suitable leachable solids include but are not limited to nontoxic leachable materials such as salts (i.e., sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride, sodium tartrate, sodium citrate, and the like) biocompatible

mono and disaccharides (i.e., glucose, fructose, dextrose, maltose, lactose and sucrose), polysaccharides (i.e., starch, alginate), water soluble proteins (i.e., gelatin and agarose) and paraffin. Generally all of these materials will have an average diameter of less than about 1 mm and preferably will have an average diameter of from about 50 to about 500 μm . The particles will generally constitute from about 1 to about 50 volume percent of the total volume of the particle and polymer-solvent mixture (wherein the total volume percent equals 100 volume percent). The leachable materials can be removed by immersing the foam with the leachable material in a solvent in which the particle is soluble for a sufficient amount of time to allow leaching of substantially all of the particles, but which does not dissolve or detrimentally alter the foam. The preferred extraction solvent is water, most preferably distilled-deionized water. This process is described in U.S. Patent No. 5,514,378, hereby incorporated herein by reference. Preferably the foam will be dried after the leaching process is complete at low temperature and/or vacuum dried to minimize hydrolysis of the foam unless accelerated absorption of the foam is desired.

Various proteins (including short chain peptides), growth agents, chemotactic agents and therapeutic agents (antibiotics, analgesics, anti-inflammatories, anti-rejection (e.g. immunosuppressants) and anticancer drugs), or ceramic particles can be added to the composite scaffold 20 during processing or adsorbed onto the surface or back-filled into the scaffold 20 after fabrication. The pores 25 of the ceramic phase 24 and/or the pores 23 of the polymer 22 may be partially or completely filled with biocompatible resorbable synthetic polymers or polymers (such as collagen or elastin) or biocompatible ceramic materials (such as hydroxyapatite) and combinations thereof (that may or may not contain materials that promote tissue growth). Suitable materials include but are not limited to autograft, allograft, or xenograft bone, bone marrow, morphogenic proteins (BMPs), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), platelet derived growth factor (PDGF), insulin derived growth factor (IGF-I and IGF-II), transforming growth factors (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet rich plasma (PRP) or other osteoinductive or osteoconductive materials known in the art. The polymer fillers could also be conductive or chemotactic materials, or delivery vehicles for

growth factors. Examples would be recombinant or animal derived collagen or elastin or hyaluronic acid.

Bioactive coatings or surface treatments could also be applied to the surface of the implant 10. For example, bioactive peptide sequences (RGDs) could be applied to facilitate protein adsorption and subsequent cell tissue attachment.

Therapeutic agents may also be delivered via the implant 10. The polymers and blends that are used to form the scaffold 20 can contain therapeutic agents. For example, polymer 22 would be mixed with a therapeutic agent prior to forming the composite scaffold 20 or loaded into the scaffold after it is formed. The variety of different therapeutic agents that can be used in conjunction with the implant 10 of the present invention is vast. In general, therapeutic agents which may be administered via the implant 10 include, without limitation: anti-infectives such as antibiotics and antiviral agents; chemotherapeutic agents (i.e. anticancer agents); anti-rejection agents; analgesics and analgesic combinations; anti-inflammatory agents; hormones such as steroids; growth factors (bone morphogenic proteins (i.e. BMPs 1-7), bone morphogenic-like proteins (i.e. GFD-5, GFD-7 and GFD-8), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (i.e. FGF 1-9), platelet derived growth factor (PDGF), insulin like growth factor (IGF-I and IGF-II), transforming growth factors (i.e. TGF- β I-III), vascular endothelial growth factor (VEGF)); and other naturally derived or genetically engineered proteins, polysaccharides, glycoproteins, or lipoproteins. These growth factors are described in The Cellular and Molecular Basis of Bone Formation and Repair by Vicki Rosen and R. Scott Tries, published by R.G. Landes Company hereby incorporated herein by reference.

Composite scaffolds 20 containing bioactive materials may be formulated by mixing one or more therapeutic agents with the polymer used to make the polymer phase 22, with the solvent, or with the polymer-solvent mixture that is then foamed via lyophilization. Alternatively, a therapeutic agent may be coated on the composite scaffold 20 with a pharmaceutically acceptable carrier that does not dissolve the scaffold 20. The therapeutic agents may be a liquid, a finely divided solid, or any other appropriate physical form. Typically, but optionally, the matrix will include one or more additives, such as diluents, carriers, excipients,

stabilizers or the like. The type of polymer and drug concentration can be varied to control the release profile and the amount of drug dispensed. Upon contact with body fluids, the drug will be released. If the drug is incorporated into the scaffold 20, then the drug is released as it undergoes gradual degradation (mainly through hydrolysis). This can result in prolonged delivery (over, say 1 to 5,000 hours, preferably 2 to 300 hours) of effective amounts (say, 0.0001 mg/kg/hour to 10 mg/kg/hour) of the drug.

As outlined in Vacanti, U.S. Patent No. 3,770,417, cells can be harvested from a patient (before or during surgery to repair the tissue) and the cells can be processed under sterile conditions to provide a specific cell type (i.e., pluripotent cells, stem cells, marrow cells, progenitor human autologous adipose tissue (PHAAT) cells or precursor cells, such as, the mesenchymal stem cells described in Caplan, U.S. Patent No. 5,483,359). These cells, e.g., myocytes, adipocytes, fibrocytes, scleroderma cell, muscle cells, osteoblast (i.e. bone cells), chondrocyte (i.e. cartilage cells), endothelial cells, fibroblast, pancreatic cells, hepatocyte, bile duct cells, bone marrow cells, neural cells, genitourinary cells (including nephritic cells) and combinations thereof may be applied or seeded into the porous composite scaffold 20. Autogenous, allogeneic, xenogeneic cells may be used. The cells may be cultured *ex vivo* and then reimplanted. Tissue may be harvested from a patient, processed to select certain cells and/or growth factors, such as PRP (platelet rich plasma), and then reimplanted with the implant 10 back into the patient. The implanted cells could also contain inserted DNA encoding a protein that could stimulate the attachment, proliferation or differentiation of tissue.

Cells may be implanted into the scaffold 20 by placing the scaffold 20 in a cell culture such that the cells invade the micropores 23 and macropores 25. The scaffold 20 can then be implanted into the patient. The *in vitro* seeding of cells could provide for a more rapid development and differentiation process for the tissue. It is clear that cellular differentiation and the creation of tissue specific extracellular matrix is critical for the tissue engineering of a functional implant. It is known that different cell types (stromal cells and chondrocytes) can be cultured on different structures. A gradient structure also allows for co-cultured tissue scaffolds 20 to be generated.

One use of the construct described herein is for the repair and regeneration of articular cartilage. Articular cartilage is an example of a naturally occurring structure composed of four different zones that include the superficial or tangential zone within the first 10-20% of the structure (this includes the articular surface), the middle zone, which is 40-60% of the middle structure, the deep zone that is adjacent to the tide mark, and a transition zone between the bone and cartilage that is composed of calcified cartilage. Subchondral bone is located adjacent to the tide mark and this transitions into cancellous bone. As described above, the present invention permits the fabrication of a scaffold, e.g., 20 having multiple layers, each having its own characteristics of composition, porosity, strength, etc. Accordingly, the scaffold, e.g., 20 may act as a template for multiple distinct tissue zones as are present in articular cartilage.

The surface porosity of the polymer phase 22 can be controlled by various methods including providing a mold 52 therefore having a plurality of upstanding pins for piercing the surface during molding or subsequently piercing the surface by needles, laser treatment, chemical treatment, etc., resulting in surface porosity ranging from impervious to porous, and thereby determining fluid permeability. With regard to fabricating a scaffold 20 for repairing articular cartilage, the scaffold 20 may have three zones, viz., a porous polymeric phase 22 which lies adjacent to cartilage tissue, a porous ceramic phase 24 which lies adjacent to bone tissue, and an interphase region 26. The polymer phase 22 would have an upper surface (skin), which may be provided with a porosity, e.g., 75 to 150 μm to enable the passage of cells to promote in growth. For articular cartilage, the polymer phase 22 and ceramic phase 24 in conjunction with the fixation component 30, will need to support mechanical loading and thereby protect the invading cells until they have differentiated and consolidated into tissue that is capable of supporting a load. The polymer phase 22 may have a porosity of about 80 to about 95 percent with pores that are of the order of 100 μm (about 80 μm to about 120 μm). It is expected that chondrocytes will invade this zone. The ceramic phase 24 may have larger pores (about 250 μm to about 400 μm) and a porosity in the range of about 50 to about 95 percent which is structurally compatible with cancellous bone. The interphase region 26 resembles the structural transition between cartilage and bone.

Several patents have proposed systems for repairing cartilage that could be used with porous scaffolds of the present invention. For example, U.S. Patent No. 5,759,899 describes a device for repairing cartilage defects and U.S. Patent No. 5,713,374, describes securing cartilage repair devices with bone anchors (both hereby incorporated herein by reference)

The implant 10 described herein may be used for meniscal repair and regeneration, exhibiting biocompatibility, resistance to crumbling at the time of surgery, sufficient resistance to compression to allow cell invasion under load, and high porosity. The implant is easily sterilized, remodeled by invading tissue, and degrades as new tissue is being formed. Furthermore, the scaffold component 20 may be securely fixed to the site of injury via the fixation component 30.

The implant 10 may have bi-, tri-, or multi-layered scaffolds 20. These layers may be spaced at regular or irregular intervals and the polymeric phases may be reinforced with a number of reinforcements, with the fixation component 30 residing at any desired level within the scaffold 20. The reinforcements may be in fabric, truss, or particulate form and may be placed at different heights, angles, conformations or gradients in the foam. Both the polymer 22 and ceramic 24 phases may have different porosities depending on the application and may have open cell or closed cell structures.

The implant 10 may be affixed to the tissue to be repaired by inserting the post 34 into a suitably sized hole in the tissue, e.g., bone. A fixative such as calcium phosphate or calcium sulfate cements, PMMA, fibrin glue, adhesives (i.e. cyanoacrylates, butyl acrylates, etc.) may also be used to secure the implant 10.

The following example is illustrative of the principles and practice of this invention, although not limited thereto. Numerous additional embodiments within the scope and spirit of the invention will become apparent to those skilled in the art.

In the following example, the abbreviation PCL indicates polymerized ϵ -caprolactone, PGA indicates polymerized glycolide, and PLA indicates polymerized (L)lactide. Additionally, the percentage in front of the copolymer indicates the respective mole percentage of each phase.

Example 1

This example describes the preparation of a composite scaffold with an integral fixation device.

A solution of the polymer to be lyophilized into a foam was prepared, composed of a 95/5 weight ratio of 1,4-dioxane to 35/65 PCL/PGA. The polymer and solvent were placed into a flask which was placed into a water bath and heated to 70°C. The solution was heated and stirred for 5 hours. Afterwards, the solution was filtered using an extraction thimble (extra coarse porosity, type ASTM 170-220(EC)) and stored in the flask.

A ceramic tablet of porous hydroxyapatite (CERAbio, Prescott, WI) was fabricated with the following dimensions: 7-mm outer diameter, 2 mm inner diameter and 2 mm thickness.

A bioabsorbable fixation component was manufactured using an injection molding process. The design of the fixation component used is described in copending U.S. Patent Application Serial No. 09/793,029 entitled, "Scaffold Fixation Device For Use In Articular Cartilage Repair", which is incorporated herein by reference. The polymer used to manufacture the fixation components was a copolymer of 85% PLA and 15% PGA (85/15 PLA/PGA) produced by Purac (Gorinchem, The Netherlands) with an I.V. of 1.79 dL/g as measured in chloroform. The injection molder (Nigata NN35MI) had a barrel diameter of 18 mm. The hopper was fitted with a nitrogen purge to keep the polymer dry. The feed, transition and compression zone temperatures were 185°C, 185°C and 191°C, respectively. The die and mold temperatures were 191°C and 24°C, respectively. The maximum injection speed was 80 mm/s. Under cylinder number two, the maximum injection pressure was 85 Kg/cm². The hold pressure was 70 Kg/cm². The total time for injection and hold was 3 seconds and the cooling time at the end of hold cycle was 20 seconds.

The fixation component prepared by the foregoing process was threaded through the 2 mm hole prefabricated in the ceramic tablet and suspended approximately 1.0 - 1.5 millimeters above the bottom surface of a mold as described in reference to Figure 5.

The previously prepared polymer solution was poured into the mold until it was filled. The scaffold support of the fixation device and the face of the ceramic disk contacting the scaffold support were submerged in the polymer solution with at least half the thickness of the ceramic disk submerged.

A laboratory scale lyophilizer (Model Freeze Mobile G from Virtis Company (Gardiner, NY), was used in this example. The mold assembly was placed on the shelf of the lyophilizer (or freeze dryer) and the freeze dry sequence was executed. The freeze dry sequence used in this example was: 1) 20°C for 15 minutes, 2) -5°C for 180 minutes, 3) -5°C for 180 minutes under vacuum 100 mT, 4) 5°C for 120 minutes under vacuum 100 mT, and 5) 20°C for 120 minutes under vacuum 100 mT. As the solution in the mold freeze dried, the polymeric phase receded, leaving an interphase region of less than 200 microns of polymeric foam infiltrating the porous ceramic. The scaffold support of the fixation device was embedded within the polymeric phase which was securely affixed to the ceramic phase.

4. Preferred aspects are provided as stated in the followings

(1) The implant of Claim 1, wherein said scaffold is a composite of a plurality of different materials disposed generally in layers and conjoined at an interface.

(2) The implant of aspect (1), wherein a first material of said plurality of materials is a ceramic having a first plurality of pores and a second of said plurality of materials is a polymer having a second plurality of pores, said polymer attached to said ceramic at an interphase region, said polymer infused at least partially into said first plurality of pores in said interphase region.

(3) The implant of aspect (2), wherein a portion of said second plurality of pores communicate at least partially with said first plurality of pores in said interphase region.

(4) The implant of aspect (3), wherein said ceramic has a hole therein, said anchoring post extending through said hole, said scaffold support abutting against said ceramic proximate said hole, said scaffold support being larger than said hole, preventing said scaffold support from passing through said hole, said interphase region extending proximate to a periphery of said scaffold support.

(5) The implant of aspect (4), wherein said ceramic has a countersunk area disposed about said hole, said scaffold support being at least partially contained within said countersunk area.

(6) The implant of aspect (5), wherein said scaffold support has at least one opening extending therethrough, said at least one opening permitting said polymer to extend therethrough.

(7) The implant of aspect (2), further including a mechanical reinforcement embedded in said polymer, said mechanical reinforcement selected from the group consisting of films, scrims, woven textiles, non-woven textiles, knitted textiles, braided textiles and trusses.

(8) The implant of aspect (2), further including fillers within said polymer selected from the group consisting of growth factors and therapeutic materials.

(9) The implant of aspect (2), further including living cells residing on a surface of said scaffold.

(10) The implant of aspect (2), wherein at least one of said polymer and said ceramic is biodegradable.

(11) The implant of aspect (2), wherein said ceramic is selected from the group consisting of hydroxyapatite, tricalcium phosphate, tetracalcium phosphate, fluorapatite, magnesium calcium phosphate, calcium sulfate, calcium fluoride, calcium oxide and calcium carbonate.

(12) The implant of aspect (2), wherein said polymer is selected from the group consisting of collagen, elastin, hyaluronic acid, chitin and alginate.

(13) The implant of aspect (2), wherein said polymer is selected from the group consisting of aliphatic polyester homopolymers and aliphatic polyester copolymers.

(14) The implant of aspect (13), wherein said polymer is selected from the group consisting of lactic acid, lactide mixtures of L-, D-, meso and D,L lactides,

glycolic acid, glycolide, epsilon-caprolactone, p-dioxanone (1,4-dioxan-2-one) and trimethylene carbonate (1,3-dioxan-2-one).

(15) The implant of aspect (2), wherein said polymer is an aliphatic polyester elastomeric copolymer.

(16) The implant of aspect (15), wherein said copolymer is formed from epsilon-caprolactone and glycolide in a mole ratio of from about 35:65 to about 65:35.

(17) The implant of aspect (15), wherein said copolymer is formed from epsilon-caprolactone and glycolide in a mole ratio of from about 45:55 to about 35:65.

(18) The implant of aspect (15), wherein said copolymer is formed from epsilon-caprolactone and lactide selected from the group consisting of L-lactide, D-lactide and lactic acid copolymers in a mole ratio of epsilon-caprolactone to lactide of from about 35:65 to about 65:35.

(19) The implant of aspect (15), wherein said copolymer is formed from epsilon-caprolactone and lactide selected from the group consisting of L-lactide, D-lactide and lactic acid copolymers in a mole ratio of epsilon-caprolactone to lactide of from about 45:55 to about 30:70.

(20) The implant of aspect (15), wherein said copolymer is formed from epsilon-caprolactone and lactide selected from the group consisting of L-lactide, D-lactide and lactic acid copolymers in a mole ratio of epsilon-caprolactone to lactide of from about 95:5 to about 85:15.

(21) The method of Claim 2, wherein said step of foaming is by lyophilization.

(22) The method of aspect (21), wherein said polymer solution is poured into a mold with a hollow well and an implant support overarched the well, and further comprising the step of suspending the implant from the implant support such that the subassembly is submerged in the polymer solution to a selected level.

5. Brief Description of the Drawings

Figure 1 is a top perspective view of an implant in accordance with an exemplary embodiment of the present invention.

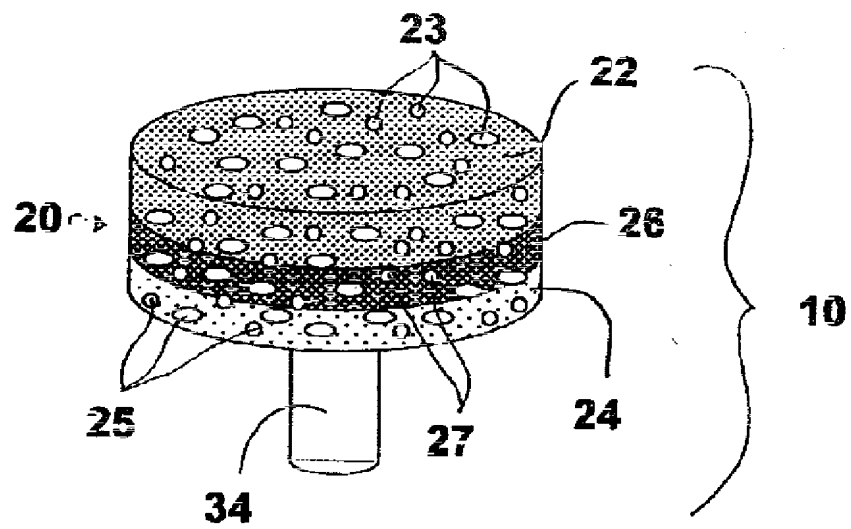
Figure 2 is a bottom perspective view of the implant of Figure 1.

Figure 3 is a cross-sectional view of the implant of Figures 1 and 2.

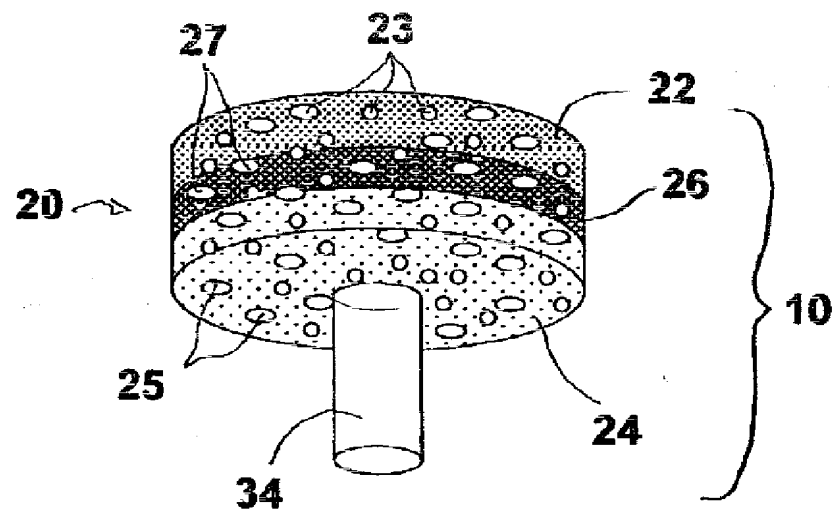
Figure 4 is a cross-sectional view like Figure 3 of an alternative embodiment of the present invention.

Figure 5 is a diagrammatic cross-sectional view of the implant of Figure 4 within a mold for fabricating the implant.

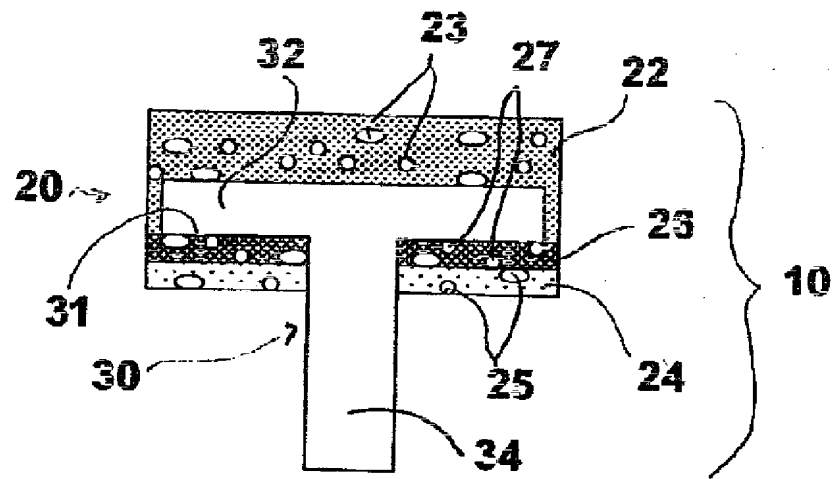
【図1】



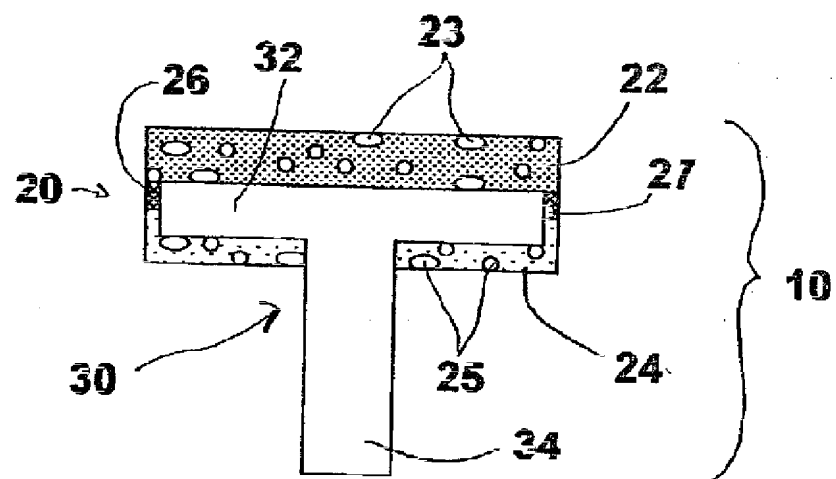
【図2】



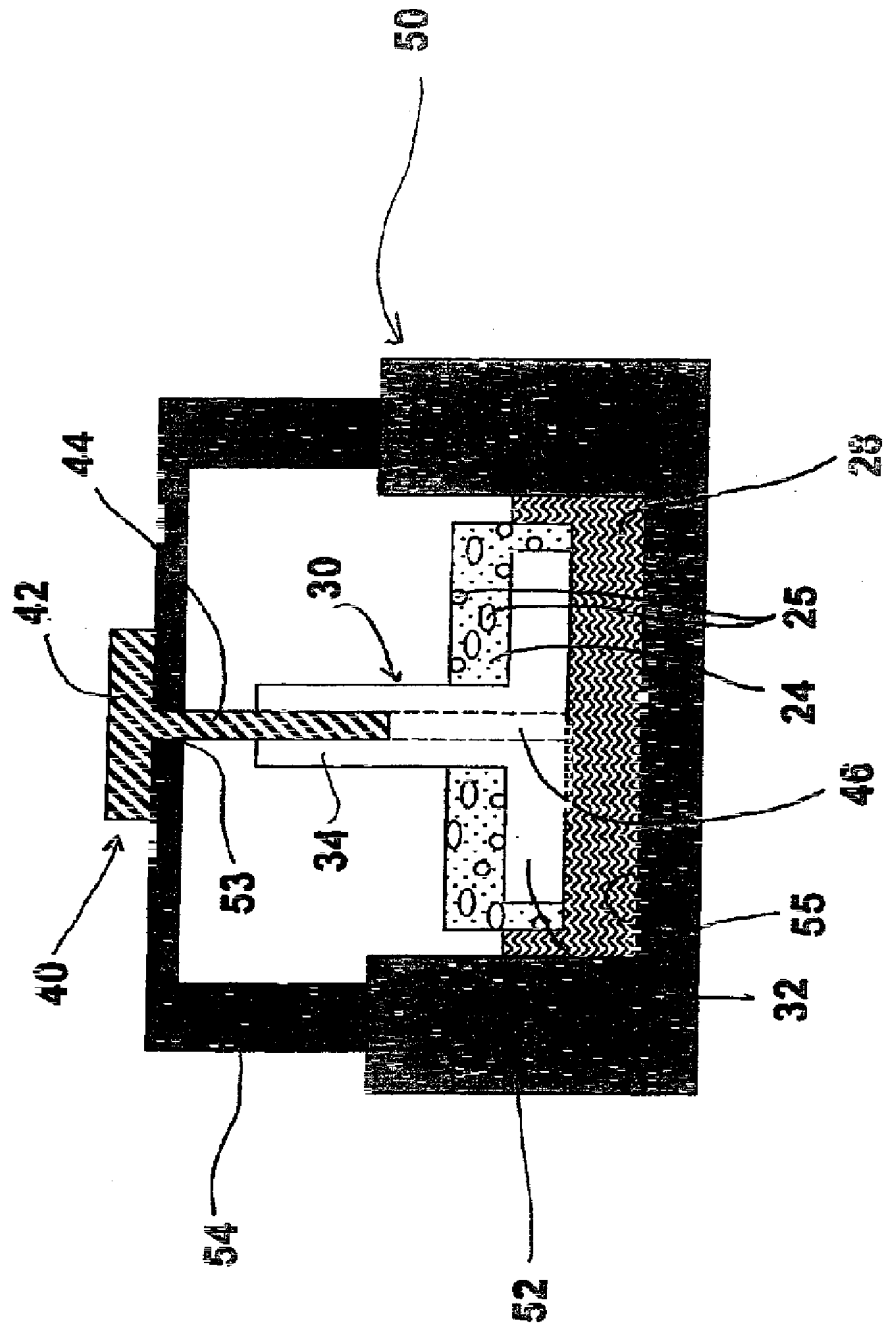
【 図 3 】



【図 4】



【図5】



1. Abstract

A prosthetic implant having a tissue scaffold and a fixation device with a scaffold support and an anchoring post. The anchoring post extends from a surface of the scaffold support at a selected angle with the scaffold support embedded within the scaffold. The scaffold has a porous ceramic phase and a porous polymer phase. The polymer is foamed while in solution that is infused in the pores of the ceramic to create a interphase junction of interlocked porous materials and embedding the scaffold support portion of the fixation device. The preferred method for foaming is by lyophilization. The scaffold may be infused or coated with a variety of bioactive materials to induce ingrowth or to release a medicament. The multilayered porous scaffold can mimic the morphology of an injured tissue junction with a gradient morphology and cell composition.

2. Representative Drawing

Fig.1